UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1901-1902 N° 465

DE LA

LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Février 1902

PAR

Faustin COUSTURE

Ancien Externe des Hôpitaux

NOMS DES EXAMINATEURS

MM. BÉZY, ✠ A., *président.*

TAPIE, ✠ I.,
MAUREL, O. ✱, ✠ I.,
BARDIER, ✠ A.
} *assesseurs*

TOULOUSE

IMPRIMERIE G. BERTHOUMIEU

15, RUE DENFERT-ROCHEREAU, 15

1902

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1901-1902 N° 465

DE LA

LEUCÉMIE MYÉLOGENE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Février 1902

PAR

Faustin COUSTURE

Ancien Externe des Hôpitaux

NOMS DES EXAMINATEURS

MM. BÉZY, ✪ A., *président.*

TAPIE, ✪ I.,
MAUREL, O. ✱, ✪ I., } *assesseurs*
BARDIER, ✪ A.

AGAD. LUG DAT. RUL

TOULOUSE

IMPRIMERIE G. BERTHOUMIEU

15, RUE DENFERT-ROCHEREAU, 15

1902

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. CAUBET, ✻, ✪ I.
ASSESSEUR	FRÉBAULT, ✪ I.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. CHARPY, ✪ I.
Histologie normale	TOURNEUX, ✪ A
Physiologie	ABELOUS, ✪ A.
Anatomie pathologique	TAPIE, ✪ I.
Pathologie et Thérapeutique générales	HERRMANN, ✪ I.
Pathologie interne	ANDRÉ, ✻, ✪ I.
Pathologie externe	PÉNIÈRES, ✪ A.
Médecine opératoire	LABÉDA, ✪ I.
Thérapeutique	SAINT-ANGE, ✪ I.
Hygiène	GUIRAUD, ✪ I.
Clinique médicale	CAUBET, ✻, ✪ I. MOSSÉ, ✻, ✪ A.
Clinique chirurgicale	JEANNEL, ✪ I. CHALOT, ✪ A.
Clinique obstétricale	CROUZAT, ✪ A.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	AUDRY, ✪ A.
Clinique des maladies mentales	RÉMOND, ✪ A.
Pharmacie	DUPUY, ✪ I.
Chimie et toxicologie	FRÉBAULT, ✪ I.
Matière médicale	BRÆMER, ✪ I.
Histoire naturelle	LAMIC, ✪ I.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie topographique	MM. SOULIÉ.
Physique	MARIE, ✪ A.
Chimie	ALOY, ✪ A.
Histoire naturelle	SUIS, ✪ A.
Médecine légale	GUILHEM, ✪ A.
Bactériologie	MOREL, ✪ A.
Clinique des maladies des enfants	BÉZY, ✪ A.
Clinique ophthalmologique	VIEUSSE, ✻.
Hydrologie	GARRIGOU, ✪ I.
Pathologie expérimentale	MAUREL, O. ✻, ✪ I.
Cours élémentaire aux sages-femmes	AUDEBERT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie interne et médecine légale	MM. MOREL, ✪ A. RISPAL. FRENKEL.
Chirurgie	BAUBY. CESTAN.
Accouchements	AUDEBERT.
Anatomie et Histologie	SOULIÉ.
Physiologie	BARDIER, ✪ A.
Chimie	N...
Physique	CLUZET.
Pharmacie	RIBAUT.

Secrétaire de la Faculté ..... CHAUDRON, ✪ I.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891.)

SPÉCIALITÉ DE THÈSES Toulouse. — Imp. G. BERTHOUMIEU rue Denfert-Rochereau, 15. RAPIDE EXÉCUTION

MEIS ET AMICIS

Au terme de nos études, nous nous faisons tout d'abord un devoir bien doux de venir témoigner à nos chers parents notre plus sincère gratitude pour tous les efforts qu'ils ont mis à nous conduire à ce but final que nous atteignons aujourd'hui.

Nous adressons ensuite toute notre reconnaissance à M. le professeur Bézy, qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse; tous nos remerciements à M. Tapie, professeur d'anatomie pathologique, dont les savantes leçons nous seront un guide précieux dans notre future clientèle.

Nous n'avons garde, enfin, d'oublier nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, qui, pendant le cours de nos études, nous ont guidé de leurs meilleurs et de leurs plus sages conseils, et nous les prions, tous, d'accepter les sentiments de notre plus respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

Il y a plus de vingt ans, Hayem, dans son livre sur le sang, disait « l'avenir est à l'Hématologie ». A ce moment, cette science était négligée et redoutée par tous. On n'osait l'aborder et l'étude du « milieu intérieur », au point de vue anatomique, physiologique ou pathologique, était encore dans l'enfance. Le maître donne l'élan et des élèves nombreux ont suivi ses traces et se sont empressés de fouiller cette mine profonde et d'en sonder les coins les plus obscurs. Un grand nombre de points ont été éclaircis, mais aujourd'hui encore nombreux sont ceux qui restent dans l'ombre, et les difficultés semblent s'amonceler sur les pas des chercheurs.

L'intelligence et la volonté humaines, égarées parfois au milieu de tous ces dédales, perdent le filon conducteur, mais elles savent revenir en arrière vers des points de repère sûrs et, repre-

nant leur marche en avant, voient souvent leurs efforts couronnés de succès.

C'est ainsi que l'anatomie du sang à été l'objet des premières recherches; la physiologie est venue ensuite et, s'appuyant sur elle, les maladies du sang, mieux classées, mieux connues dans leur évolution clinique, dans leur anatomie pathologique, verront, dans un avenir prochain, la diagnose facilitée et la thérapeutique plus efficace. Cette confusion a surtout été l'apanage de la leucémie et de l'adénie. Sorti du chaos, il y a à peine cinquante ans, on est arrivé jusqu'à nos jours sans en connaître l'étiologie et la pathogénie; bien mieux, ses diverses formes étaient classées d'une façon arbitraire, ne répondant nullement aux données scientifiques.

Avec Erhlich, avec Sabrazès, les idées anciennes ont été réformées et l'accord tend à se faire.

« Grâce aux progrès de l'investigation clinique, de la technique hématologique, de la médecine expérimentale, la lumière commence à pénétrer dans le dédale obscur de la leucémie et de l'adénie.

« Le temps est proche ou le vague de ces dénominations surannées, sous lesquelles se cachent des espèces morbides différentes, rendra hésitants ceux qui seraient tentés de les employer encore sans qualificatifs.

« Les faits nouveaux réclament une terminologie nouvelle mieux appropriée à leur nature et à leur complexité [1]. »

Ce sont ces progrès dans la pathologie du sang que nous voulons rapporter. A propos de deux cas de leucémie myélogène dont nous avons pu suivre en partie l'évolution clinique, nous voudrions faire une étude succincte et mettre au point cette forme particulière des leucémies. La leucémie myélogène ou myélocythémie s'observe fréquemment dans les services hospitaliers; elle est la plus commune des leucémies et celle qui a été le plus étudiée.

Nous nous sommes servi des travaux publiés récemment sur cette question pour élaborer notre thèse.

Après un historique assez développé où, tout en nous attachant à rappeler les diverses péripéties par lesquelles sont passées les leucémies, nous avons surtout insisté sur l'historique de la forme que nous voulions décrire. Un premier chapitre est consacré aux diverses classifications de leucémie; nous entrons ensuite de plein pied dans notre sujet et nous parcourons successive-

1. Sabrazès, Congrès français de Médecine, Lille, 1899.

ment sa pathogénie, son anatomie pathologique, sa symptomatologie, son diagnostic et sa thérapeutique.

Tel est le plan que nous avons suivi; nous espérons avoir fait œuvre utile en présentant dans son ensemble une question que l'on trouve toujours traitée concurremment avec les autres formes de leucémies.

HISTORIQUE

On a l'habitude de faire remonter à Virchow ou à Bennett les premières observations de leucémie ou leucocythémie.

Certains auteurs se sont efforcés néanmoins d'en découvrir des exemples dans les écrits du passé. Pour eux, Hippocrate et Galien auraient ainsi rapporté certains faits d'hypertrophie splénique et ganglionnaire avec état cachectique suivi de mort. Ces seuls signes communs entre les faits anciens et nouveaux suffiraient à établir l'analogie qui existe entre eux.

Tout en rendant justice aux facultés d'observation du père de la médecine et en reconnaissant son mérite, il nous paraît un peu osé de lui faire décrire ce que sûrement il n'a jamais vu. Qu'Hippocrate se soit occupé de pneumonie, de pleurésie, nous le voulons bien, l'analogie est trop évidente; que Galien ait bien décrit la symptomatologie des abcès du foie, tout le monde le reconnaîtra, mais c'est pousser peut-être les choses trop loin que de vouloir retrouver dans les œuvres du médecin grec la plupart des maladies que nous connaissons aujourd'hui. Aussi douteuses

sont pour nous les observations de Bichat et de Morgagni.

Nous ferons remonter exactement à Barth et Donné (Barth en 1839 et Donné en 1844), le premier cas dûment constaté de leucémie avec hypertrophie de la rate, qui ait été publié, quoique Hodgkin eût, en 1832, publié un mémoire consacré à une affection caractérisée par l'hypertrophie primitive des ganglions lymphatiques et de la rate.

Ce mémoire de même que l'observation de Barth et Donné restèrent longtemps dans l'oubli (l'observation de Barth et Donné ne fut mentionnée qu'en 1853 et publiée en 1856) et c'est à l'immortel Virchow que revient l'honneur d'avoir le premier donné à la leucocythémie ses vrais caractères nosologiques.

Quelque temps avant l'apparition de son travail, Bennett avait donné la relation de « deux cas de maladie et d'hypertrophie de la rate où la mort était survenue par suite de matière purulente dans le sang ». Cet auteur anglais avait donc pris une leucémie pour une pyémie. Là où se trouvaient des globules blanc, Bennett avait vu des globules de pus.

A Virchow, donc, nous devons la première définition du mot leucémie. Elle s'appliquait étymologiquement à un état du sang qui au lieu de présenter sa couleur normale, rouge vif, avait des reflets blanchâtres et parfois une teinte violacée, blanc grisâtre ou café au lait.

Cet aspect était dû à une augmentation considérable du nombre de globules blancs, par suite de

l'hypertrophie de certains organes hématopoïétiques : la rate et les ganglions. Après avoir donné à sa première observation le titre de sang blanc (Weisses Blut) Virchow proposa plus tard la désignation de leukœmie que Leudet modifia en celle de leucémie.

Les idées de Virchow furent battues en brèche par Bennett, qui entama avec lui une lutte de priorité; ce dernier accepta bientôt les idées de son adversaire et opposa au mot de leukœmie celui de leucocythémie.

Ainsi donc, seuls de tous les devanciers de Virchow, Barth et Donné avaient bien vu la leucémie avec hypertrophie de la rate et, par le retard qu'ils ont mis à mentionner le fait, ils ont « laissé échapper une découverte qu'ils tenaient entre leurs mains. » (Isambert).

En 1847, deux ans après sa première publication, Virchow autopsia un deuxième malade atteint de leucémie; la rate, de dimension normale, avait une consistance exagérée; les ganglions lymphatiques démesurément développés (fait qui n'existait pas dans le premier cas) remplissaient et tuméfiaient les régions inguinales et axillaires. La coupe des ganglions les montra blanc rougeâtre; le foie était augmenté de volume et parsemé de nodules ressemblant aux corpuscules spléniques de Malpighi. Les globules blancs du sang, très nombreux dans les cavités cardiaques, étaient analogues aux cellules des ganglions lymphatiques.

Enfin, en 1851, Virchow put faire une troisième

autopsie de malade leucémique et nota les mêmes faits que précédemment. Dans le premier cas seul, il avait constaté l'hypertrophie ganglionnaire sans hypertrophie splénique. Il était tout naturel dès lors de diviser la leucémie en lymphatique d'une part et splénique de l'autre.

La première était caractérisée par une hypertrophie considérable de ganglions lymphatiques et par une augmentation notable du nombre des petits globules blancs normaux à noyaux volumineux (de lymphocytes).

La deuxième était caractérisée par une splénomégalie intense, avec apparition dans le sang de formes nouvelles et géantes de leucocytes.

Virchow essaya de distinguer cliniquement une forme fébrile et une forme hémorragique; enfin, et ici pressé par les faits il établit une distinction entre les faits de leucocythémie véritables, de la simple augmentation du nombre de globules blancs. Il créa pour désigner ces derniers le terme de leucocytose et établit qu'il ne pouvait y avoir leucémie que lorsque le rapport des hématies aux leucocytes était au-dessus de 1 pour 15.

Les auteurs, en effet, poussant à l'extrême les choses, ne voyaient partout que leucocythémie, dès que le nombre de globules blancs dépassait de 4 à 5 fois la moyenne (5 à 8,000). Il était utile de ne pas assimiler ces hyperleucocytoses transitoires et relatives aux vraies leucocythémies et d'apporter la lumière là ou tout n'allait être que chaos et confusion. Il fallait l'esprit judicieux de Virchow et son autorité scientifique

pour pouvoir l'établir. Telle est son œuvre. Elle est, on le voit, considérable et malgré les discussions de priorité, citées plus haut, on peut accorder à cet homme de génie la première place dans la découverte de cette nouvelle entité morbide.

Alors surgirent tout à coup une suite ininterrompue de travaux, essayant d'étendre et de compléter « l'œuvre du maître ».

Les ganglions et la rate ne restèrent plus seuls à être l'origine anatomatique des leucocythémies. L'intestin, les os, les amygdales, furent incriminés et devinrent le point de départ de certains cas de leucocythémie.

En 1867, Ranvier avait signalé le premier fait de leucocythémie osseuse ou myéolocythémie; Mursik publia un mémoire quelque temps après sur cette question ; mais c'est de Neumann que nous tenons les premières études approfondies sur la leucémie myélogène. Neumann, donc, en 1869, constata à l'autopsie d'un leucémique la coexistence d'une grosse rate de couleur rouge et d'altérations de la moelle osseuse. Celle-ci, atteinte d'après lui d'hyperplasie pyoïde, était caractérisée par la disparition du réseau capillaire normal; à chaque pulsation, les éléments anatomiques médullaires, détachés et repoussés directement dans les voies vasculaires afférentes, s'accumulaient dans le torrent circulatoire. Neumann vit une preuve de cet apport existant et abondant de cellules émanées de la moelle osseuse, dans l'apparition de globules rouges nucléés, qu'il décela dans le sang pendant la vie et qui avaient déjà, à diverses

reprises, été vus *post mortem* chez d'autres leucémiques.

Virchow avait admis l'hypothèse d'un obstacle à la transformation des globules blancs en rouge, pour expliquer cette augmentation du nombre des hématies nucléés.

Neumann conclut simplement au passage dans le sang périphérique de ces globules rouges nucléés qui, physiologiquement, président à la formation des hématies dans la moelle, passage rendu plus facile par les modifications pathologiques du réseau sanguin médullaire. Les globules rouges entreraient dans la circulation générale avant d'être arrivés à maturité au sein de la moelle osseuse : c'est-à-dire au stade nucléé. Il alla plus loin et essaya de démontrer, en se basant sur des faits personnels et sur des faits publiés antérieurement, que les lésions de la rate aussi bien que celles des ganglions peuvent manquer complètement dans la leucémie, tandis que la moelle osseuse dans tous les cas où elle a été examinée a recelé des altérations d'aspect pyoïde, dans la forme commune dénommée à tort *liénale* par Virchow, altérations lymphadénoïdes dans la forme lymphatique.

Ainsi donc, des deux formes primitives de l'illustre Virchow, il ne restait plus rien : toutes deux étaient dépossédées au profit de la moelle osseuse.

Neumann a cependant perfectionné ses travaux ; il a établi le premier les anomalies de rapport numérique entre les globules rouges et blancs dans la leucémie ; il a découvert le rôle leucocytopoïétique

de la moelle osseuse; il a constaté enfin que la moelle pyoïde du leucémique est infiltrée de grandes cellules granuleuses et que la moelle lymphoïde contient surtout des éléments lymphocytaires.

Ces travaux eurent une portée immense et se répercutèrent profondément sur l'étude de la leucocythémie. La division de Virchow n'était plus admise; on ne trouva plus d'une façon régulière les deux éléments constitutifs de la maladie : l'hyperplasie du tissu adénoïde ou lymphadénome de Virchow d'une part, et la leucémie d'autre part. Ce deuxième élément manquait fréquemment et de là la confusion qui a commencé à régner dans l'étude de la leucémie, de là ces dénominations surannées dont parle Sabrazès, de là, enfin, ces discussions interminables qui n'ont pas peu contribué à obscurcir l'étude des leucémies.

La première observation de ce genre, indiscutable à tous les points de vue, fut celle de Bonfils (1856); elle parut cinq ans avant le mémoire de Cossy, qui devait servir, d'après son auteur, à l'histoire de l'hypertrophie simple plus ou moins généralisée des ganglions lymphatiques de leucémie.

Quoique l'examen du sang manque, on peut en rapprocher les observations de Hodgkin et de Barth; avec ces faits et d'autres semblables empruntés à Potain, Laboulbène, Leudet et Robin, Trousseau créa l'adénie. « Elle consiste, dit-il, en une hypertrophie simple des ganglions lymphatiques superficiels et profonds et en des productions lymphatiques dans différents organes analogues à celles qu'on rencontre

dans la leucocythémie, mais (et le fait est essentiel et caractéristique) sans qu'il y ait augmentation des globules blancs du sang. Cette hypertrophie ganglionnaire est quelquefois accompagnée d'une hypertrophie simple du foie et de la rate... et même en certains cas d'une hyperplasie des follicules clos. » C'est le type clinique auquel Samuel Wilks applique la dénomination d'anémie lymphatique et que Wunderlich décrivit sous le nom de pseudoleucémie. Avait-on affaire à deux lésions différentes ou bien s'agissait-il d'une maladie unique, dont la leucémie et la pseudo-leucémie ne seraient que des modalités cliniques? Jaccoud et Labadie-Lagrave ne virent dans la leucémie qu'un épiphénomène survenant au cours de la lymphadénie et lui donnèrent le nom de diathèse lymphogène.

Il existe, d'ailleurs, des formes de transition entre l'adénie et la leucocythémie. Jaccoud et Labadie-Lagrave en ont publié de nombreux exemples et il se peut qu'une lymphadénie primitivement leucémique se transforme en lymphadénie aleucémique.

Il existe de nombreux cas où l'on a pu voir l'adénie présenter de la leucémie vers la fin de son évolution.

Cette conception unitaire, pour si séduisante qu'elle paraisse tout d'abord, n'a pas réuni l'adhésion de tous les pathologistes. Picot proteste, en 1878, contre cette manière de voir et Bard, à son tour, s'élève contre la conception de Jaccoud et Labadie-Lagrave.

D'ailleurs, de nombreuses formes cliniques de l'adénie ont été découvertes.

Béhier, en 1868, démontra l'existence d'une lym-

phadénie intestinale primitive. Son malade mourut au bout de quatre mois sans avoir présenté de manifestation splénique ni d'hypertrophie ganglionnaire. Seule existait une tuméfaction lymphadénique de l'intestin grêle que Gilly rattache à la variété folliculo-hypertrophique.

Rendu s'occupa de nouveau de la question et confirma les données de Béhier. Philipart, Nachter, Kaposi, étudièrent la leucocythémie cutanée et insistèrent longuement sur cette nouvelle forme de leucémie.

Après eux, de nombreux cas indiscutables en ont été publiés. Pinens[1], récemment, est revenu longuement sur cette question et sur les diverses éruptions leucémiques de la peau qu'on peut retrouver. A côté de ces travaux, on peut citer encore ceux de Debove, qui font du mycosis fongoïde d'Alibert et Bazin un lymphadénome. Leredde[2] confirme cette manière de voir, mais Brocq[3] et Gaucher[4] soutiennent une opinion contraire. Widal et Brocq ont décrit un type particulier et, il y quelques jours à peine, la thèse de mon ami Germès, faite sous l'inspiration de M. le professeur Audry, étudiait très complètement, sous le nom de leucémides, des exanthèmes prurigineux survenant au cours des leucémies, qui, d'une manière manifeste, en dépendent cliniquement, sans

1. Pinens, *Archiv. für Derm. und Syph.*, 1899, t. L., pp. 37 et 177.

2. Leredde, Société de Dermat., 1894. *Archiv. de Méd. expér.*, 1898, janvier.

3. Brocq, *Gaz. hebd. de Méd. et de Chirurgie*, 1886, 3 avril.

4. Gaucher, *Traité de Méd. et de Thérap.*, t, III, p. 885.

qu'il soit absolument certain que ces lésions soient nécessairement de nature leucémique (Germès)[1].

Terrillon a décrit, d'autre part, une lymphadénie testiculaire ou lymphadénome du testicule dont la généralisation se ferait très rapidement. Il existe enfin d'autres variétés de lymphadénie amygdalienne, osseuse (Zenker et Pepper) utérine, etc., dont l'importance est moindre que les précédentes et dont les observations sont exceptionnelles.

On n'avait vu jusqu'ici que la forme chronique de l'affection qui nous intéresse. En 1889, Ebrheim publia, sous le nom de leucémie aiguë, dix-sept observations dans lesquelles la brusquerie du début, l'insidiosité des phénomènes et leur marche fatale en quelques semaines, légitimaient l'épithète d'aiguë et permettaient de distraire cette forme de la leucémie chronique.

Quelques années après, Nobel, Litten (1892), Hintze (1894), en signalèrent quelques cas.

Signalons encore la communication de Frœnkel, 1895, les longues discussions qui suivirent et le cas anormal de Hirschloff (1898). Bradford, Thompsen, en Angleterre, en communiquèrent de nouveaux exemples.

En France, il faut mentionner surtout les travaux de Kelsch, de Gaucher, de Weill (Société de Biolog. 1898), et la Note de Hayem (1898); les travaux, enfin, de Gilbert et Weill dans les *Archives de Médecine expérimentale* de mars 1899.

1. Germès, Thèse Toulouse, 1902.

Faire le diagnostic d'une variété de leucémie était, au début, chose très difficile. La clinique était l'élément principal et laissait souvent place au doute; aussi, certaines observations sont-elles toujours restées fortement discutées et ne peut-on encore les faire entrer sûrement dans les diverses classes déterminées.

Mais le laboratoire vint ici, comme dans beaucoup de cas, d'ailleurs, au secours de la clinique; on sut faire des numérations exactes des éléments constitutifs du sang, soit quantitativement, soit qualitativement. Les diverses variétés de leucocytes furent déterminées et à des dénominations cliniques on sut opposer des dénominations anatomo-pathologiques.

Mosler avait commencé ces travaux d'hématométrie dès 1864 et les continua jusqu'en 1878.

On croyait jusqu'alors que les leucocytes du sang leucémique ne se distinguaient en rien de ceux du sang normal. Mosler vit que dans la leucémie certaines variétés de leucocytes, absolument étrangères au sang normal, proviennent de la moelle osseuse et caractérisent, par leur présence, aussi bien que les globules rouges nucléés, la forme médullaire de la maladie. Mosler en donna la preuve en ponctionnant le sternum d'un leucémique; les cellules ainsi recueillies ne se différenciaient pas de certains globules blancs trouvés dans le sang du malade.

Neumann, nous l'avons dit, confirma cette identification. Plus tard, Müller essaya de rapprocher ces cellules médullaires des médullocèles de Robin en

cellules médullaires de Cornil. Il constata des analogies morphologiques à l'état de repos et pendant la division l'absence complète ou presque complète de tout mouvement amiboïde, etc. Müller croyait même que dans les deux formes de leucémies décrites par Virchow, on trouvait des cellules médullaires dans le sang; mais l'étude minutieuse d'un cas de lymphémie avec hyperplasie lymphadénoïde de la moelle osseuse, dans lequel les cellules médullaires manquaient dans le sang, lui fit restreindre la valeur diagnostique de ces cellules au type pyoïde établi par Neumann.

Mosler et Müller ont continué leurs travaux jusqu'à ces dix dernières années; ils ont pu profiter ainsi du perfectionnement de la technique hématologique. Mais depuis vingt ans, le sang leucémique a été le sujet de recherches innombrables. Erhlich, par ses découvertes techniques appliquées à l'hématologie, a éclairé d'un jour nouveau le problème de l'origine et de l'importance séméiologique des divers globules blancs. Il a donné une classification des leucocytes qui a survécu à toutes les controverses et qui a remplacé celle de Hayem. Avec son élève Uthemann, il a démontré que les éléments médullaires du sang leucémique sont comme les éléments similaires de la moelle osseuse, des cellules mononucléées dont le protoplasma est rempli de fines granulations neutrophiles. Ces myélocytes, normalement cantonnés dans la moelle des os, manquent dans le sang normal, mais abondent dans certaines modalités du sang leucémique. Dès lors, Ehrlich ajoutant aux

données précédentes celles relatives aux cellules éosinophiles polynucléées et mononucléées, aux leucocytes à granulations basophiles, a fourni une formule du sang dans la leucémie myélogène, qui a été adoptée dans son intégralité et il a multiplié les raisons de penser que le substratum anatomique de cette leucémie, le foyer de multiplication des leucocytes, réside dans la moelle osseuse. Des objections ont surgi de toutes parts et ce n'est pas sans combat que la victoire est restée au célèbre hématologiste allemand.

Lowit expliquait la leucémie par un ralentissement du processus physiologique de transformation des leucocytes mononucléés en polynucléés et par un arrêt dans les phénomènes normaux de destruction des globules blancs du sang; l'hypertrophie des organes hématopoéitiques serait produit secondairement par le dépôt des leucocytes dans leur parenchyme.

Müller se chargea de répondre par des faits à cette doctrine. Il reconnut qu'elle était peut-être applicable au sang lymphémique, dans lequel tous les types leucocytaires mono et polynucléés se retrouvent dans le sang normal, mais on ne peut l'appliquer à la myélémie dans laquelle apparaissent dans le sang des formes leucocytaires qui normalement y font défaut.

D'autre part, Flemming y a signalé des globules blancs en karyokinèse, de même qu'il en a trouvé dans les organes hématopoéitiques primitivement malades et en particulier dans la moelle osseuse et

ces figures mitosiques seraient beaucoup plus nombreuses chez les leucémiques que chez les individus sains.

Ces faits ont reçu confirmation par les expériences de Bizzozero[1], de Müller et de Wertheim[2]. Ainsi Müller, dans plusieurs cas de myélémie trouva des globules blancs et des hématico nucléés mitosiques. Parmi les globules blancs les uns correspondaient aux leucocytes en karyokinèse des centres germinatifs de Flemming, les autres aux miélocytes. Dans la myélémie, nous le verrons plus tard, on trouve encore de nombreuses hématies nucléées, normoblastes ou mégaloblastes; or, ils sont exceptionnels dans le sang des lymphémiques.

Enfin Rieder a noté que les cellules medullaires du sang leucémique restent immobiles ou ne sont douées que de quelques mouvements d'expansion sur place, tandis que ceux, parmi les globules blancs de ces malades qui ressemblent morphologiquement aux leucocytes du sang normal, même les éosinophiles, sont manifestement contractiles. Dans un cas de lymphémie pure (avec absence totale de cellules médullaires dans le sang), tous les éléments mononucléés du sang étaient immobiles. Au reste, d'une façon générale, les leucocytes mobiles du sang leucémique le sont moins que les globules blancs du sang normal ou du sang des sujets atteints de leucocytose.

1. Bizzozero, *Wirchow's archiv*, 1885.
2. Wertheim, *Zeitschrift fürs Hel.*, 1891.

M. le professeur Maurel, qui s'est beaucoup occupé de la mobilité plus ou moins grande des leucocytes, a étudié cette mobilité dans le sang des leucémiques et il a publié ses résultats dans la thèse d'un de ses élèves, le docteur Bribes[1]. Dans son étude sur les leucocythémies et en particulier de la forme splénique, le docteur Bribes arrive aux conclusions suivantes :

Dans toute leucémie à forme splénique, il y a augmentation du nombre des globules blancs et diminution du nombre des globules rouges. Ces globules blancs ont des dimensions beaucoup plus grandes que celles des leucocytes ordinaires. Leur activité est moindre, de même que leur mobilité et peut-être sont-ils moins résistants aux températures extrêmes.

Ces conclusions, basées sur des expériences bien conduites, se rapportent, on le voit, aux conclusions données par Rieder.

Le type hématologique de la myélocythémie a donc été bien décrit, reconnu exact et admis par tous; on a fait les mêmes recherches et elles ont été faciles pour les autres formes de leucémie. Tout fait nouveau a été soumis à un examen et c'est ainsi qu'on est arrivé peu à peu à déterminer, d'une façon aussi exacte que possible, les diverses formes de leucémies.

Cette question si confuse, si longuement étudiée, semble aujourd'hui sortir des ombres qui la mas-

1. Bribes, Thèse Toulouse, 1897, n° 231

quaient : les derniers travaux le prouvent aisément et on est arrivé à une conception beaucoup plus claire et beaucoup plus précise de la leucocythémie. Les rapports du Congrès de Lille (1899), de Sabrazès et de Denys montrent bien les diverses étapes suivies dans la conception actuelle et la leucémie.

Avant de terminer ce long historique, il nous reste cependant à signaler les recherches pathogéniques de ces dernières années, recherches que nous reprendrons en partie dans le cours de ce travail.

Klebs, Osterwald, Roux ont rencontré des parasites dans le sang ; à leur suite Kelsch et Vaillard, etc., ont isolé divers micro-organismes du sang des leucémiques. Il s'agissait : tantôt d'espèces spéciales, tantôt de microbes ordinaires retrouvés fréquemment chez les individus normaux. La multiplicité des recherches a été suivie de la multiplicité des agents infectieux, capables de provoquer la lymphadénie et devant cette incertitude la nature infectieuse de l'affection peut être facilement mise en doute.

Cependant, nous signalerons avant de terminer la thèse de Julia sur le lymphodénome dont il a pu isoler l'agent causal ; il aurait même pu reproduire cette maladie expérimentalement. S'agit-il là d'une réalité ? M. Julia a-t-il vraiement découvert ce micro-organisme producteur du lymphadénome ? Les faits ne sont pas encore venus confirmer sa manière de voir.

Telle est donc l'évolution clinique, anatomo-pathologique et pathogénique de la lymphadénie.

On le voit, quoique de date relativement récente, il est peu de questions qui aient été le *primum movens* d'autant de travaux et d'autant de recherches. Le succès complet n'a pas couronné tous les efforts; la vérité n'est sûrement pas loin et la volonté, la ténacité de l'esprit humain résoudront encore ce problème difficile que lui impose la nature.

CLASSIFICATION

Il existe de nombreuses classifications de la leucocythémie ; nous en avons signalé bon nombre dans notre exposé historique que nous allons rappeler brièvement.

Quelques cas de leucocythémie étaient à peine connus et déjà Virchow essayait une division aussi complète que possible des diverses formes qui pouvaient se présenter. Il décrivit :

Une forme splénique ;

Une forme ganglionnaire.

Les études qui se sont suivies n'ont pu admettre une pareille division et on a été obligé de multiplier les variétés ; on décrivit des formes gastro-intestinales, cutanées, osseuses, spléniques, etc., etc.

Bientôt après, on scinda en deux le groupe des leucocythémies et, avec Trousseau, on décrivit à côté des formes ordinaires communément observées, l'adénie ou pseudo-leucémie.

A ce moment, existait une confusion extrême au point de vue clinique dans toute cette question des leucocythémies : variétés, sous variétés, étaient confondues ; les désignations les plus diverses étaient

préconisées. On ne pouvait s'entendre sur un pareil terrain. Les uns décrivaient deux grandes formes classiques de la lymphadénie : la leucocythémie et l'adénie. Ils admettaient des formes de passage, avant-stade de la leucémie, telles que : la splénomégalie de Debove, l'anémie infantile pseudo-leucémique (Joksch et Luzet[1]).

Enfin, dans un troisième groupe, ils rangent certaines formes rares de la lymphadénie, tantôt s'accompagnant de lésions du sang et sans modifications, telles que les lymphadénies intestinales, cutanées, amygdaliennes, testiculaires, etc.

D'autres auteurs, après avoir décrit dans la lymphadénie deux formes : l'une aleucémique et l'autre leucémique (Gilbert), distinguent dans la leucémie aleucémique des formes diverses : telles que lymphadénie ganglionnaire, splénique, intestinale, amygdalienne, testiculaire, cutanée, osseuse. Ils distinguent ensuite dans la lymphadénie leucémique deux grandes classes suivant l'évolution : l'une étant aiguë et l'autre chronique. Cette dernière comprend trois grandes formes : la leucémie splénique, la leucémie ganglionnaire et la leucémie myélogène; les formes intestinales, cutanées et amygdaliennes étant excessivement rares.

Erhlich s'inscrit en faux contre toutes ces classifications cliniques; elles ne reposent que sur des descriptions cliniques grossières et ne concordent pas avec les indications précises fournies par l'héma-

1. Luzet, Thèse, Paris, 1891.

tologie. par les révélations nécrosiques, par les recherches anatomo-pathologiques.

Ainsi, au point de vue hématologique, amatomo-pathologique et clinique, peut-on décrire à l'exemple de Erhlich deux variétés de leucémie :

1° La leucémie myélogène[1], de beaucoup la plus fréquente, due à une hypertrophie myéloïde de la moelle osseuse avec état myéloïde du sang et de divers organes, parmi lesquels la rate figure au premier rang;

2° La leucémie lymphatique, ou lymphocytaire ou lymphocythémie, due à une transformation lymphoïde des territoires hématopoïétiques et des autres parties de l'organisme envahies et à une augmentation considérable du nombre de lymphocytes dans le sang.

Cette forme peut se diviser en lymphocythémie aiguë et chronique. Cette dernière, enfin, peut comprendre des formes pures de lymphocythémie chronique et des pseudo-leucémies.

Pour caractériser un cas donné, dit Erhlich, on lui donnera le qualificatif de la variété à laquelle il appartient et on désignera par des périphrases les localisations cliniques coexistantes. Cette division d'Erhlich ne correspond pas aux formes cliniques admises, nous le disions plus haut, d'après l'état des organes, ganglions, rate, foie, moelle des os, etc.

Ainsi, dans le cas de leucémie splénique où la rate

1. Leucémie myélogène, encore appelée myélocytaire, myéloleucocytaire, myélocythémie.

paraît être le seul organe atteint, les caractères du sang sont ceux de la leucémie myélogène. On peut d'autre part, ainsi que Neumann l'a fait remarquer, avoir une leucémie à très grosse rate avec un sang à caractère lymphatique.

Ces remarques, exactes au point de vue clinique, sont peut-être cependant un peu plus précises que ne le comporte l'état actuel de nos connaissances sur l'origine leucocytaire. « Ne vaudrait-il pas mieux, dit Hayem[1], s'en tenir aux anciennes divisions, qui offrent l'avantage de ne pas trancher certaines questions encore à l'étude? » Lui-même suit la division d'Erhlich après avoir fait cette remarque et, à l'heure actuelle, il est définitivement acquis que la division d'Erhlich, basée sur les lésions du sang, est encore celle qui répond le mieux aux faits observés et celle qu'on devra suivre.

Nous fondant sur cette division, nous avons dénommé leucémie myélogène ou myélocythémie deux cas observés et c'est à cette étude que nous allons consacrer les pages suivantes en abordant tout d'abord une question générale dans la lymphadénie : la Pathogénie.

1. Hayem, *Leçons sur le Sang*, 1900.

PATHOGÉNIE

On peut comprendre de deux façons opposées les rapports des lymphadénies simples ou aleucémiques d'avec celles qui sont accompagnées de leucémies. On peut discuter et on n'a pas manqué de le faire sur la dualité et l'origine unique des deux formes admises par Erhlich. On discute encore et c'est peut-être la partie du problème qui est la mieux élucidée. Les uns ont considéré la leucémie comme ayant une signification de la plus haute importance et comme établissant selon son existence ou sa non existence une séparation dans les faits de lymphadénie. Les autres, au contraire, n'ont attribué à la leucémie qu'une valeur contingente ou épisodique et ont considéré les lymphadénies simples ou compliquées de leucémie comme faisant partie de la même entité pathologique. Défendue par Wunderlich, cette idée a été plus abondamment développée par Jaccoud, et Labadie-Lagrave. Il n'est pas extraordinaire de voir à une lymphadénie simple s'associer ultérieurement la leucémie et inversement de voir la leucémie disparaître au cours d'une lymphadénie qui anté-

rieurement s'en accompagnait (Lion). Autant d'arguments en faveur de la théorie uniciste.

Ehrlich lui-même a soutenu contre Frœnkel et Benda la communauté d'origine et de nature des leucémies aiguës et chroniques. De nombreuses affinités au point de vue clinique rapprochent toutes ces variétés de leucémies. Les affinités ne sont pas douteuses, mais la dissemblance est aussi très profonde (Gilbert).

Hayem, dans ses leçons, estime que pour assigner une origine distincte aux deux variétés de leucémie décrites par Erhlich et Lazarus, les examens histologiques publiés dans ces deux dernières années sont insuffisants. « Il faut attendre la relation de faits nouveaux et mieux étudiés. » On devra, à propos de la forme lymphatique, ne pas confondre les lymphocytes (opaques) avec les petits mononucléaires clairs. Il y a lieu de se demander où se forment ces éléments, quels rapports ils affectent avec les autres mononucléaires et particulièrement avec les myélocytes. Si des observations nouvelles venaient à prouver l'existence constante de lésions de la moelle osseuse dans cette prétendue leucémie lymphatique, la solidité de la division admise par Ehrlich et Lazarus serait fort ébranlée.

En fait, la question des relations qu'affectent entr'elles les différentes modalités de la lymphadénie est inséparable de celle de leur nature même. Mais ici nous allons nous heurter à des dissertations sans nombre : une obscurité profonde règne sur cette question.

On peut admettre deux théories : la *Théorie anatomique* et la *Théorie infectieuse*.

1° La **Théorie anatomique** est la plus ancienne.

Jusqu'à ces dernières années, la lymphadénie, avec ou sans leucémie, a été considérée comme une maladie caractérisée par la production hyperplasique ou hétéroplastique de tissus lymphoïdes; la leucémie traduisant pour la plupart la suractivité fonctionnelle des organes hématopoïétiques.

M. Bard[1] a soigneusement distingué la leucocythémie de l'adénie et des tumeurs du ganglion. La leucocytémie est pour lui le cancer du sang d'origine leucocytaire : *omnis cellula a cellula ejusdem generis*.

« La leucocythémie, dit M. Bard[2], née de la prolifération néoplasique des globules blancs, ne forme pas une masse solide parce que là, comme toujours dans les tumeurs, ce tissu néoplasique conserve les attributs essentiels du tissu d'origine; le sang qui est un tissu coulant donne naissance à une tumeur primitive de même nature. » Nous savons, pour l'avoir déjà dit, que la constance des lésions médullaires, par rapport à la contingence des lésions spléniques ou ganglionnaires, localise l'incitation formatrice initiale dans la moelle des os[3].

Mais, comme le dit Sabrazès[4] : « Les myélocytes proliférés encombrent les voies sanguines et lympha-

1. Bard, La Spécificité cellulaire.
2. Bard, *id. id.*
3. Guillemet, Thèse de Lyon, 1890.
4. Sabrazès, Rapport de Médecine de Lille, 1889.

tiques, s'accumulent dans les organes hématopoïétiques, qui constituent pour eux, en raison de leur structure anatomique et de leurs fonctions, des points d'arrêt, des centres de perfectionnement et aussi comme la rate des asiles de régression où ils achèvent leur carrière physiologique. Ces cellules, ainsi disséminées, font souche de lésions myéloïdes : le myéloleucocytome — qu'on nous passe ce néologisme — se généralise à l'instar des néoplasies malignes et la multiplicité des foyers de généralisation s'explique naturellement par la richesse des voies d'apport et par la nature migratrice des éléments néoformés. »

C'est en 1871 que Kottmann[1] a émis le premier l'hypothèse de la leucémie considérée comme cancer du sang et c'est plus tard Bard[2], Herzfeld[3], etc., qui l'ont développée.

En faveur de cette idée, plaident la suractivité fonctionnelle de la moelle osseuse, le rajeunissement des cellules qui y prennent naissance, la propagation à distance du processus néoplasique, l'aspect cachectique des sujets atteints. Mais de nombreuses objections peuvent être formulées et leur importance pèse beaucoup dans la balance; n'avons-nous pas, en effet, de nombreux types leucocytaires qui servent tous à grossir l'afflux des globules blancs, tandis que dans les tumeurs malignes un seul élément cel-

1. Kottmann, *Inaug. dissert*, Berne, 1871.
2. Bard, *Lyon Médical*, 1888.
3. Herzfeld, *The New-York*, Policlinic, 1894.

lulaire entretient et multiplie le néoplasme. Cependant, on peut reprendre qu'un seul élément prolifférant peut donner naissance à des types divers; telle est la cellule épithéliale qui, dans le cancroïde, aboutit aux productions cornées en passant par une série de stades intermédiaires. On a objecté encore la régression possible des tuméfactions myéloïdes, contrairement à l'hypertrophie croissante des tumeurs malignes primitives ou secondaires. Mais n'a-t-on pas, dans la leucémie, le même fait qui se passe dans le carcinome et les maladies infectieuses qui modifient la leucémie, ne modifient-elles pas les néoplasmes? N'a-t-on pas vu des cas de cancer de la face, des cas de cancer du sein se modifier et peut-être guérir après un érysipèle dit salutaire? Pourquoi accepter chez l'un ce qu'on refuse à l'autre? D'ailleurs, sous l'influence de causes diverses, les cellules mobiles leucémiques sont susceptibles de déplacement : le fait s'est vérifié plusieurs fois. La rate des myélocythémiques a diminué de moitié après l'apparition d'un volumineux hématome dans la racine de la cuisse (Sabrazès) : les ganglions lymphatiques rétrocèdent aussi sous l'influence d'hémorragies profuses (Sabrazès).

2° **Théorie infectieuse.** — Depuis l'avènement des doctrines microbiennes, nombre d'auteurs se sont efforcés d'établir l'origine infectieuse de la lymphadénie et de la leucémie au moyen d'arguments d'ordre clinique et bactériologique. Les conditions étiologiques, la coexistence fréquente de lésions

inflammatoires de la peau et des muquéuses, l'évolution de la maladie dans certaines formes, la présence de la fièvre que l'on constate presque toujours vers la fin de la maladie, seraient autant de raisons cliniques qui militeraient en faveur de la nature infectieuse des leucémies.

D'autre part, les recherches bactériologiques ont semblé donner des résultats positifs dans nombre de cas. C'est ainsi que pour la seule leucémie myélogène, qui nous intéresse spécialement, les anciennes recherches ont déterminé la présence de monades (Klebs), de micrococques (Osterwald, Mayet), de staphylococcus albus et aureus, dans le sang (Roux, Camillo-Verdelli, Bonardi), dans les ganglions et dans le foie (Hinterberger), d'un bacille immobile pathogène pour la souris dans le sang et les ganglions (Klesch et Vaillard), de parasites analogues à des plasmodies dans les globules blancs (Lowit); enfin Fermi et Paulowsky ont décrit des bacilles indéterminés dans le sang.

Si nous prenions la leucémie lymphatique aiguë ou chronique, nous retrouverions encore des résultats aussi nombreux que variés. La fureur des microbiologistes n'a pu laisser une seule variété de leucémie sans en décrire le bacille pathogène. La théorie infectieuse a avancé encore que le tissu lymphoïde était peu différencié, qu'il pouvait se développer à la faveur d'un processus infectieux, que les altérations anatomiques des ganglions étaient loin d'être toujours identiques, que l'inoculation expérimentale a plus d'une fois démenti la nature tuberculeuse de

l'adénie. D'autres ont voulu faire de la leucémie une simple leucocytose infectieuse maxima produite par l'infection ou l'intoxication.

On a rapporté au Congrès international de Médecine (Paris, 1900), un cas de leucémie myélogène dans lequel l'antériorité des troubles digestifs, de la diarrhée, plaide en faveur de l'opinion de Rendu, qui attribue l'origine de cette leucémie à une affection intestinale et à la pénétration de l'agent toxique dans les veines mésaraïques et dans les veines spléniques. La rate s'hypertrophie sous l'influence de la pénétration de ces toxines.

Tous ces faits, qui d'ailleurs se rapportent, surtout les derniers, aussi bien aux diverses formes de leucémie qu'à la leucémie myélogène, paraissent tout d'abord emporter la conviction, mais soumis à un examen sérieux leur valeur va diminuer de beaucoup.

Remarquons, en effet, le nombre et la variété des espèces microbiennes décrites pour la seule myélocythémie; chaque auteur décrit un agent infectieux particulier. Le second ne retrouve pas l'espèce microbienne décrite par le premier, le troisième dénie toute valeur aux travaux des deux premiers pour ne s'en tenir qu'à sa découverte et ainsi de suite. De plus, allons au fond des choses, combien de fois n'avons nous pas appris que les plus minutieuses recherches faites par des bactériologistes distingués n'avaient pas été couronnées de succès. Pour la seule leucémie myélogène, Salander et Hoffsters, Ebstein, Müller, Laubenburg, Litten, Lion, etc., etc., n'ont jamais pu obtenir de résultats positifs.

De toutes les observations publiées sous le titre de leucémie, toutes appartenaient-elles à cette entité morbide ? Avait-on pratiqué l'examen hématologique ? Sûrement beaucoup devraient être supprimées et de nombreuses erreurs de diagnostic ont été faites à ce sujet.

Enfin, a-t-on jamais pu réussir à reproduire expérimentalement la leucémie ? Certains ont réussi à démontrer la nature tuberculeuse de l'adénie, mais s'il y a tuberculose, il n'y a plus seulement leucémie. Julia a cru reproduire le lymphadenome, mais ces expériences qui ont une valeur incontestable méritent toutefois confirmation. Cependant, différentes espèces animales sont sujettes comme l'homme à la lymphadénie et à la leucémie; il en est ainsi du cheval, du bœuf, du chien, du porc, du chat, de la souris.

Les conditions sont donc favorables à la recherche de l'inoculabilité; or, Mosler a vainement injecté du sang leucémique dans les veines d'un chien et d'un lapin. Bollinger a conclu de ses expériences que le sang d'un animal leucémique injecté à un animal sain de même espèce ne produisait pas chez ce dernier la leucémie. Gilbert, Cadiat et Roger ont sans résultat positif inoculé plusieurs chiens sous la peau, dans le péritoine et dans les veines, avec des ganglions lymphadéniques enlevés sur deux animaux de la même espèce.

La question n'est donc pas élucidée. Seuls les faits de leucémie aiguë et suraiguë plaident en faveur d'une origine infectieuse. Chercher à prendre part

dans cette controverse serait très présomptueux de notre part. Nous avons exposé les faits aussi clairement que possible et s'il nous était permis de manifester une préférence en faveur de l'une ou de l'autre des deux théories, nous nous rangerions volontiers à l'idée de la nature néoplasique des leucémies : la théorie anatomique aurait donc ainsi plutôt nos préférences. Elle laisse place à moins de desiderata et trouve réponse à presque toutes les objections qui lui ont été opposées. Si la théorie microbienne semble s'abriter derrière la leucémie lymphatique aiguë, elle perd pied sûrement tous les jours, quand il s'agit de myélocythémie.

ÉTIOLOGIE

Les causes de la leucocythémie sont parfaitement inconnues, cela résulte du vague dans lequel on est resté au point de vue pathogénique. — Sans doute on a dit qu'elle était plus fréquente chez l'homme que chez la femme, que c'était la plus commune de toutes les leucémies, qu'elle apparaissait principalement entre 30 et 50 ans, mais qu'on pouvait la rencontrer chez l'enfant et le vieillard; on aurait même cité des cas de leucémie fatale, mais ce sont des constatations. La cause intime, la cause déterminante est encore à trouver. Pourquoi cette formation extraordinaire de leucocytes? Pourquoi ces lésions des organes hématopoïétiques existent-elles? Aucune réponse n'a été donnée et ce point est aussi obscur que celui des néoplasies épithéliomateuses ou sarcomateuses en général. Certaines conditions de débilitation telles que : chagrin, émotions, surmenage, accouchement, maladies infectieuses surtout, telles : l'impaludisme, la syphilis, la dothiénenterie, les intoxications et en particulier l'alcoolisme, pourraient la déterminer. Quelques causes locales, telles que :

diarrhée chronique, le froid, le traumatisme, le coryza chronique, les lésions superficielles de la peau et des muqueuses entreraient dans la genèse de toutes les affections leucémiques; mais tout est vague, il n'y a rien de précis.

L'hérédité aurait une action : cas de leucémie dans une même famille.

La contagion aurait été même invoquée : un chirurgien soignant un leucémique tombe malade et meurt de leucémie; ce sont des faits isolés qui ne peuvent encore expliquer d'une façon certaine le développement de la myélocythémie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Cette étude peut se diviser en deux parties, suivant qu'il s'agit des leucémies des organes ou des leucémies du sang lui-même.

a). **Lésions des organes.** — C'est dans la moelle osseuse, ainsi que nous l'avons vu, que débuteraient les leucémies. On voit apparaître tout d'abord des éléments arrondis ayant tous les caractères des cellules embryonnaires leucocytiques dans le tissu spongieux de la moelle. Les aréoles sont remplies peu à peu et bientôt les grandes cavités du tissu compact sont envahies à leur tour. La moelle devient grise, si les cellules sont très nombreuses, rouges si elles sont moins serrées et les vaisseaux abondants; aussitôt après se montre la leucémie.

Les divers organes, notamment ceux qui sont le plus musculaires, tels que le foie, la rate, les reins, les poumons ne tardent pas à subir cette influence leucémique et des modifications se produisent. Il faut savoir d'ailleurs que la leucémie myélogène ne reste presque jamais pure, c'est à peine si l'on cite

deux ou trois observations qui seraient absolument démonstratives. Dans la grande majorité des faits observés, à la leucémie osseuse s'ajoute la leucémie splénique et ganglionnaire. La triade anatomique se présente presque toujours si bien qu'il peut être difficile au moment de l'autopsie et à l'examen anatomo-pathologique de déterminer le lieu où ont débuté les lésions.

La rate est altérée dans sa totalité et subit particulièrement au niveau des corpuscules de Malpighi des modifications intenses. Il y a hyperplasie simple du tissu qui demeure absolument typique (elle est augmentée de volume et peut arriver à peser facilement 1 et 2 kilog). On voit ces énormes rates remplir tout l'abdomen; elles sont dures et parfois même il y a de la périsplénite. La constatation de la rate tuméfiée sert souvent en clinique pour faire le diagnostic de leucémie; mais la forme splénique pure, celle qu'on nomme encore liénale, est encore très rare et presque toujours associée à des lésions spléniques médullaires et ganglionnaires.

Les ganglions, enfin, sont hypertrophiés, gros, durs, quelquefois même ils peuvent faire saillie sous la peau et former tumeur. Chez eux, on voit aussi du tissu adenoïde se former : il reste uniformément typique. La forme pure est rare, on ne retrouve guère que des formes mixtes.

Lésions consécutives. — La présence des leucocytes en excès dans les formes leucémiques en général, et la myélocythémie en particulier, peut devenir le

point de départ d'infarctus blancs. Les leucocytes s'accumulent dans les capillaires des parenchymes, y interceptent la circulation, compriment les éléments mobiles, et y déterminent des dégénérescences (Ollivier et Ranvier[1]).

D'un autre côté, la fluxion collatérale peut amener la rupture des vaisseaux souvent dégénérés par suite de l'altération de la crase sanguine. Alors, des hémorragies se produisent (hémorragies cérébrales, pulmonaires, rénales). Dans notre observation I, nous avons noté, vers la fin de l'évolution de la maladie, des hémorragies par la cicatrice ombilicale, d'ailleurs peu abondantes. Le sang épanché peut donner lieu à une apoplexie blanche, tant les leucocytes prédominent dans l'extravasat. Ainsi s'expliquent les taches blanches de la rétinite leucémique (Liebreich), et certaines apoplexies pulmonaires. La dégénérescence granuleuse est fréquente au niveau des infarctus blancs : quelques auteurs admettent aussi la fréquence de la dégénérescence amyloïde.

b). **Lésions du sang.** — Beaucoup plus importantes et beaucoup plus complexes sont les lésions du côté du sang; elles méritent une étude plus longue et plus approfondie. Quelle est donc la constitution globulaire du sang? On sait qu'en général on trouve chez l'homme deux sortes de globules sanguins :

1° Les *hématies;* 2° les *leucocytes.*

1. Ollivier et Ranvier, *Archives de Physiol.*, 1869, page 407 et *ibid.;* 1870, page 102.

Les premiers, ou globules rouges, sont en très grand nombre répandus dans le milieu intérieur; on en compte en moyenne 5,000,000 par millimètre cube de sang. Ce nombre, rarement augmenté, peut diminuer considérablement et tomber jusqu'à 1,000,000 et même 700,000. Ils se présentent sous la forme de cellules biconvexes, sans noyau de 3 μ de diamètre.

Les leucocytes bien moins nombreux que les précédents, sont nommés globules blancs : ils sont au nombre de 5 à 7,000 par millimètre cube de sang. De dimensions beaucoup plus grandes que les hématies, ils sont doués d'un noyau très facilement visible, ils se présentent dans le sang humain sous quatre variétés principales :

Les *polynucléaires neutrophiles* ;

Les *polynucléaires éosinophiles ;*

Les *grands mononucléaires ;*

Les *lymphocytes.*

Cette division est celle qui a été établie par Ehrlich [1] et qui est généralement suivie de nos jours. On a laissé de côté les classifications de Ouskow et celle de Hayem.

Ces quatre variétés de globules blancs se retrou-

1. **Nota.** — La classification complète d'Ehrlich est celle-ci :

- **Leucocytes.**
  - Sans granulations mononucléaires
    - Lymphocytes.
      - *Petits.* — Lymphocytes proprement dits.
      - *Grands.* — Grands mononucléaires.
  - A granulations polynucléaires
    - Myélocytes.
      - *a)* Forme de passage.
      - *b)* Polynucléaires éosinophiles.
      - *c)* Polynucléaires neutrophiles.
      - *d)* Polynucléaires basophiles ou Mastzellen.

vent en quantité variable dans un millimètre cube de sang. On estime généralement que la proportion normale est pour les

Polynucléaires neutrophiles ..	de 66 à 70 et 75 °/₀.
Polynucléaires éosinophiles ..	de 1 à 2 °/₀.
Grands mononucléaires.....	de 32 à 33 °/₀.
Lymphocytes	

Le rapport des globules blancs aux rouges est en général comme 1 est à 600.

Quelles sont donc les modifications que nous pourrons signaler dans la myélocythémie ? Le nombre des hématies est toujours modifié et on ne retrouve plus guère que 3 à 4 millions de globules rouges par millimètre cube de sang.

Dans nos deux observations, le fait a été mentionné chaque fois. On a noté aussi, mais très rarement, quelque déformation de globules. L'apparition des hématies nuclées est le fait le plus important qui soit à examiner. D'une manière constante, on les retrouve dans le sang des myélocythémiques; ils font partie intégrante des modifications histologiques du tissu hématique, tantôt peu nombreux, ils sont ordinairement en nombre très considérable et sont alors un symptôme capital de la leucémie myélogène.

Sabrazès, dans une observation, a pu noter chez un homme de 38 ans, 32.356 globules rouges nucléés par millimètre cube de sang, alors que les globules rouges normaux étaient de 2.858.200.

On n'a pas toujours des normoblastes, mais on peut avoir aussi des mégaloblastes et des formes intermédiaires.

Les globules blancs sont eux aussi modifiés dans leur nombre, dans leur rapport numérique et dans leurs variétés. C'est sur eux surtout qu'on se base pour pouvoir faire le diagnostic de la forme leucémique. Nous allons décrire les caractères histologiques des leucocytes dans la myélocythémie.

C'est Ehrlich surtout qui a donné la formule leucocytaire de ce type leucémique. Le nombre des globules est toujours notablement augmenté; il est commun de noter de 200 à 400.000 leucocytes par millimètre cube de sang. Dans certaines observations, on a vu ce chiffre monter à 600 et 700.000. Nous avons noté dans nos deux cas 40 à 50.000 globules blancs par millimètre cube.

Les variétés leucocytaires sont profondément modifiées à côté des types normaux; nous allons retrouver des variétés nouvelles de globules blancs qui sont la caractéristique de l'affection : les polynucléaires neutrophiles, les grands mononucléaires, les éosinophiles, les lymphocytes existent encore, mais leur rapport numérique est complètement changé. Les polynucléaires neutrophiles sont diminués de nombre, c'est à peine si on en compte de 4 à 50 °/₀. Les polynucléaires éosinophiles restent en nombre normal ou augmentent, mais relativement peu; ils arrivent à 6 et 7 °/₀. Les grands mononucléaires sont très rares et les lymphocytes, enfin, diminuent de plus des 2/3. Si le pourcentage des leucocytes est diminué par rapport à la normale, le nombre de ces cellules reste toujours assez élevé. Sabrazès a vu quelques cas de myélocythémie où la

proportion des lymphocytes était relativement considérable.

Les formes nouvelles de leucocytes qui apparaissent dans le sang sont :

1° Les myélocytes neutrophiles : cellules volumineuses inégales (6 à 25 μ) à gros noyau rond central ou marginal, à protoplasma rempli de granulations pulvérulentes neutrophiles et à mouvements amiboïdes très rudimentaires sinon absents. Ces cellules, généralement, sont si nombreuses dans la myélocythémie qu'un simple regard jeté sur les préparations suffit à juger de leur importance. Leur valeur diagnostique est très grande dans le sang du leucémique, on en trouve près de 50,000 dans un millimètre cube de sang. Ce nombre et leurs dimensions les différencient de ceux qu'on voit dans les cas de pneumonie ou de dyphtérie (1,000 par millimètre cube de sang).

2° Les leucocytes mononucléés éosinophiles ou myélocytes, éosinophiles, gros, volumineux, munis d'un noyau dont la chromatine est disposée en fin réseau et à granulations éosinophiles dans leur protoplasma, sont les deuxièmes éléments caractéristiques de la myélocythémie. Ces cellules sont en bien moindre quantité que les précédentes; elles peuvent se retrouver dans d'autres états leucémiques et par conséquent n'ont pas une valeur diagnostique considérable. Il est rare, cependant, de constater une augmentation cinquante fois plus forte des éosinophiles dans le sang d'un malade sans qu'il s'agisse de myélocythémie.

3° Les *Mastzellen*, enfin, ou leucocytes à granulations ou basophiles à noyau uniforme ou irrégulier, difficilement colorables, apparaissent nombreux dans le sang des myélémiques et pour Ehrlich cette augmentation qui les rendrait équivalents en nombre aux éosinophiles serait caractéristique de la leucémie myélogène.

Pour terminer ces caractères du sang, il nous reste à signaler d'un mot les formes naines et géantes des divers leucocytes que nous avons énumérés et surtout, fait plus particulier, les quelques rares cellules mitosiques qui se rencontrent dans certaines préparations.

Le sang présente encore d'autres altérations qu'il ne faut pas négliger de mentionner : la présence de cristaux de Charcot, Robin, qui d'ailleurs disparaissent très rapidement, cristaux formés de phosphate de spermine et dûs à la désintégration du noyau des cellules éosinophiles qui contiendraient de la spermine unie à l'acide nucléinique. Signalons encore les cristaux de tyrosine qui se voient non seulement dans le sang, mais encore dans la rate et dans les liquides ascitiques.

Dans notre observation II, M. le docteur Sarda, chef de clinique médicale, a fait l'examen d'un liquide séreux sanguinolent, retiré par ponction de l'abdomen et a pu constater très nettement la présence d'aiguilles de tyrosine absolument caractéristiques.

Enfin Hayem[1] a noté l'augmentation de nombre et

1. Hayem, *Presse médicale*, 1896, 16 février.

de volume des plaquettes sanguines : quelques-unes offrent le double de leur diamètre habituel.

Le sang renferme en abondance de la lécithine : il devient acide après la mort par formation d'acide phosphorique[1] ; il renferme, outre la leucine que nous avons signalée, de la tyrosine, de l'acide lactique et formique, de l'hypoxantine, des peptones (d'où sa faible coagulabilité) et un excès de fibrine. Microscopiquement, le sang myélocithémique prend un aspect plus ou moins puriforme suivant l'abondance des leucocytes qu'il contient. Son poids spécifique est de 1055 à 1040. Après défibrination, il donne au fond du vase une épaisse couche blanche de leucocytes.

Telles sont donc les diverses altérations dans le sang des myélémiques, mais il ne faudrait pas croire qu'une formule hémoleucocytaire étant donnée pour cette affection, tous les malades vont présenter exactement la même formule. Ainsi que l'a fait remarquer Ehrlich, jamais plus de diversité ne s'est vue dans la composition du sang que chez les myélémiques; à chaque cas correspond un type particulier. Tel qui verra le nombre de ces cellules éosinophiles augmenter considérablement n'aura que peu de myélocytes dans le sang, d'autres au contraire présenteront une augmentation du nombre des mastzellen, etc.

Enfin, cet état myélémique du sang résulte-t-il d'une émigration active des éléments issus de la moelle

1. Eichorst, article *Leukämie (Lherb. der spec. Pathol. und Ther Bi III, 3e Auff, 1887.)*

osseuse, ou au contraire s'agit-il d'un simple fait mécanique? Les avis sont partagés sur cette question ; si on considère, toutefois, que les lymphocytes, en raison de leur défaut de contratilité, ne pénètrent dans la circulation générale qu'entraînés par le courant sanguin ou lymphatique, que les myélocytes mononuclés, neutrophiles et éosinophiles sont doués d'une motilité très relative, il fautra admettre avec Ehrlich qu'il s'agit bien d'un fait mécanique et non d'une propriété d'activité des cellules leucocytaires.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous serons assez brefs sur cette partie de notre travail ; nous nous attacherons à donner les lignes principales de l'évolution clinique, du tableau présenté par les deux malades, renvoyant pour plus de détails à la lecture de nos deux observations qui donnent un aspect aussi complet que possible de ce que peut être la symptomatologie de la leucémie myélogène.

Nous rappellerons, tout d'abord, qu'il n'existe guère dans la myélocithémie que des formes mixtes, c'est-à-dire avec lésions limitées à la moelle osseuse, à la rate ou aux ganglions lymphatiques; nous laisserons de côté les autres formes (gastro-intestinale, etc.).

Ces diverses formes présentent des signes particuliers au début de l'affection : on note une prédominence à ce moment, tantôt des symptômes myélitiques, tantôt des symptômes spléniques ou ganglionnaires. La maladie entre alors dans la période d'état et la symptomatologie et la marche dans tous les cas sont ensuite identiques.

Début. — Si *c'est la myélocythémie osseuse* qui prédomine, on trouvera surtout un début marqué par la perte des forces et la décoloration progressive de la peau et des muqueuses. Il y aurait des altérations des os qui se manifesteraient par des douleurs inconstantes occupant la diaphyse des os longs, mais plus particulièrement le sternum et les pièces de la colonne vertébrale. On a pu noter l'hypertrophie des épiphyses osseuses et une souplesse anormale de quelques pièces du squelette. On est ainsi amené à faire l'examen du sang et on constate la leucémie; la leucémie osseuse ne reste pas pure jusqu'à la mort, mais se complique bientôt d'hypertrophie splénique et ganglionnaire. Il faut remarquer toutefois que dans ce mode de début on pense rarement à une myélocythémie ou plus simplement à une leucémie; on laisse passer les jours faisant le traitement symptomatique et on attend souvent que la rate soit augmentée de volume pour faire l'examen du sang et établir le diagnostic.

Dans *le début* à prédominance symptomatique *splénique*, il existe des troubles de la santé générale, de l'anémie, une fatigue extrême, de la pâleur; de la douleur avec sensation de pesanteur apparaît dans l'hypocondre gauche. On ne tarde pas à examiner la rate qui se trouve hypertrophiée, on fait l'examen du sang et la myélocythémie est reconnue.

Dans le troisième mode de début, infiniment plus rare que les deux précédents, surtout que le dernier, l'attention du médecin peut être éveillée soit par les troubles de la santé générale, soit par l'appa-

rition de tumeurs ganglionnaires au cou, dans l'aisselle ou dans l'aine. On fait l'examen du sang et on peut trouver du premier coup la leucémie, mais il faut se rappeler que la maladie passe souvent par deux phases, l'une aleucémique et l'autre leucémique, cette dernière étant plutôt terminale. C'est dans cette variété que se trouvent groupés les cas de transition entre la forme pseudo-leucémique et la myélocythémie.

Ces divers points connus, la leucémie myélogène est parvenue à l'apogée de son développement et il va y avoir uniformité dans les caractères de l'affection.

Période d'Etat. — Les divers signes qu'il faudra rechercher cliniquement peuvent être scindés en deux :

Les signes physiques ;

Les signes fonctionnels.

Au point de vue physique, les lésions sont limitées en des points particuliers qu'il ne faudra pas manquer d'examiner. C'est par l'examen de la rate, des ganglions, etc., qu'on sera fixé sur leur existence.

Les symptômes fonctionnels dépendront des troubles généraux que présentent les malades dans le cours de leur affection.

Physiques : *Organes hématopoïétiques.* — Il sont hypertrophiés; la rate, qui normalement doit être cachée sous la paroi costale, déborde cette paroi et descend de l'hypocondre gauche dans le flanc gau-

che. Elle envahit ensuite successivement les régions épigastrique, ombilicale et peut dans les cas de distension extrême être sentie dans la fosse iliaque gauche, dans la région hypogastrique et s'avancer du côté droit jusqu'au niveau du flanc droit. Elle est dure à la palpation, peu ou pas mobile, et en suivant son bord antérieur on peut reconnaître aisément les incisures caractéristiques qui se voient sur l'organe normal. La percussion donne une matité très nette sur toute son étendue à moins que l'intestin ne la recouvre en partie. A l'auscultation, on a pu entendre le souffle splénique et surtout des bruits de frottement péritonéaux. Elle fait saillir l'abdomen qui reste très volumineux et parfois même déformé. Supérieurement, elle ne s'élève guère et ne remonte pas très haut au-dessus de la huitième côte.

Les ganglions sont envahis en totalité et hypertrophiés; l'envahissement ne suit pas une marche régulière et peut débuter tantôt par ceux du cou, de l'aisselle ou de l'aine. Cet engorgement précède ou suit la splénomégalie. Les ganglions mous, indolores, mobiles, isolés ou cohérents, tantôt petits, tantôt volumineux, n'ont aucune tendance à la suppuration. *La moelle osseuse* ne trahit son altération que par la douleur provoquée ou spontanée.

Peau. — Les malades ont un teint cireux et même jaune paille véritablement cachectique. Le pannicule adipeux et le relief des muscles ne s'effacent que tardivement et dès lors l'amaigrissemnt profond contraste singulièrement avec le développement de

l'abdomen; ce fait était bien marqué chez les deux malades qui font l'objet de notre travail.

Chez l'homme, en particulier (observation I), l'œil était vivement impressionné par la cachexie marquée du visage, des membres et du thorax dont les côtes étaient fortement saillantes et par le développement énorme de l'abdomen qui avait nécessité à plusieurs reprises un élargissement des vêtements du malade. Nous ne ferons que rappeler ici *l'état du sang* sur lequel nous avons si longuement insisté dans notre étude anatomo-pathologique.

Signes fonctionnels. — Ils sont très nombreux et se répartissent sur presque tous les systèmes de l'économie.

Le cœur fait entendre un souffle très net au niveau du deuxième espace intercostal gauche; des souffles extra-cardiaques divers ont été signalés. Le pouls est petit, rapide, régulier en général; l'auscultation des veines du cou (jugulaires) fait entendre un souffle continu avec renfoncement systolique; il y a de même un souffle à l'auscultation de l'ophtalmique.

L'appareil respiratoire est moins touché et il semble complètement indemne; néanmoins, les malades doivent toujours être surveillés de très près et il faut redouter pour eux la tuberculose. La dyspnée est fréquente et l'essoufflement rapide. La moindre marche fatigue le malade et il est obligé de s'arrêter pour respirer; il lui est souvent impossible de monter des escaliers.

L'appareil digestif. — L'appétit est normal ou exagéré par intermittences au début ; plus tard, il baisse sensiblement, la soif est accrue, les éructations, les vomissements et la diarrhée sont loin d'être rares. Les amygdales sont dans certains cas tuméfiés ainsi que les parotides et les sous-maxillaires : lorsqu'à cette tuméfaction se joignent la stomatite et la pharyngite leucémiques, l'alimentation peut devenir très difficile.

Le foie enfin est augmenté de volume, l'ascite fréquente, mais l'ictère exceptionnel.

Système nerveux. — Les forces diminuent rapidement et les malades deviennent incapables du moindre effort. Ils sont sujets aux vertiges, aux éblouissements, aux bourdonnements d'oreilles, aux essoufflements rapides, aux palpitations et aux lipothymies. Ils se plaignent de douleurs diverses et très fréquemment de céphalalgie.

Les hémorragies sont communes et beaucoup plus que dans les autres variétés de leucémies. Cette tendance à l'hémophilie est presque la règle : elles sont presque toujours liées aux modifications pathologiques des parois artérielles. On a cité des cas d'épistaxis répétées, d'hématémèses, d'hémoptysies, de mœlena. Elles peuvent se faire dans la boîte crânienne et déterminer une attaque d'apoplexie, elles peuvent se montrer sous forme de ménorrhagies et métrorrhagies.

Enfin on a noté des hémorragies cutanées, sous-cutanées muqueuses, intra-musculaires, au niveau

du corps caverneux. Cette tendance à l'hémophilie se montre bien par la simple piqûre d'un doigt qui entraîne un écoulement de sang abondant, si bien que toute opération chirurgicale est absolument contre-indiquée. On aurait cité même des cas de mort à la suite d'une extraction de dent, ou d'application de sangsues.

Organe des sens. — Les troubles de la vue sont rares; on a noté toutefois la métamorphopsie, l'état lacuneux et le rétrécissement du champ visuel, enfin la cécité. A l'examen ophtalmoscopique, on retrouve tous les signes de la rétinite leucémique décrite par Liebreich. La rétine présente une teinte jaune paille, spéciale; les veines rétiniennes sont tortueuses, dilatées, de teint grisâtre. Le long des vaisseaux s'incrustent des traînées blanchâtres formées par les leucocytes accumulés dans les gaînes périvasculaires. Les artères sont rétrécies et de couleur jaune pâle. La pupille forme une saillie considérable. Enfin, tout au tour, se voient des taches jaunâtres (macules) proéminentes, entourées d'une auréole rose. Des hémorragies se voient aussi dans l'iris, la choroïde, le corps vitré, etc.

Elles sont presque constantes et traduisent bien la tendance naturelle du patient à l'hémophilie. Ces lésions papillaires et rétiniennes sont si caractéristiques, qu'il aurait été permis à certains ophtalmologistes de faire, par ce seul examen, le diagnostic de leucémie qui jusque-là avait été inconnue. Signalons la néoplasie lymphoïde des paupières et de l'iris.

Organes de l'audition. — Les troubles de l'ouïe sont exceptionnels; quelques cas douteux de surdité ont été rapportés, des bourdonnements d'oreilles peuvent être dûs à des tuméfactions lymphoïdes.

Appareil urinaire. — L'appareil urinaire a été longuement étudié dans la myélocythémie.

La quantité d'urine normale au début est diminuée dans la suite. La densité est de 1.020 à 1,027. L'urée est diminuée, mais les régressions que subissent dans l'organisme les leucocytes du sang leucémique libèrent à un taux élevé, des dérivés de la nucléine, l'acide urique, les corps xanthiques, les nucléo histones accumulés dans le sang et s'éliminant par les reins. L'excrétion de l'acide urique peut atteindre 4 grammes journellement (3 gr. 40). L'acide sulfurique et phosphorique augmentent; l'albuminurie, la peptonurie, l'indicanurie ont été signalés moins fréquemment.

Quant aux troubles nutritifs, ils sont encore mal connus; les échanges se feraient difficilement. l'assimilation des aliments étant incomplète. L'absorption d'oxygène et l'exhalation d'acide carbonique sont normales (Pettenkoffer).

D'après Moraczewski [1] les troubles nutritifs porteraient sur l'assimilation et la désassimilation de l'azote et du phosphore. Les résultats obtenus sont discordants.

Les fonctions génésiques et les règles sont suspendues; on a noté du priapisme, du satyriasis, etc.

1. Moraczewski, *Virchow's archiv.*, 1898.

Période terminale. — A ce moment, le malade fatigué ne peut presque plus se lever, tout effort est excessivement pénible, pour ne pas dire impossible ; l'appétit est nul, l'amaigrissement extrême ; les vomissements peuvent apparaître; il y a de la tendance à la constipation, plus rarement à la diarrhée. L'œdème des membres inférieurs apparaît. Ils s'éteignent doucement sentant la vie leur échapper et en général avec encore la pleine conservation de leurs facultés intellectuelles.

La mort peut survenir d'une façon beaucoup plus brusque; elle peut être due à l'asphyxie par suite des adénopathies médiatrices. Elle peut être due encore à une hémorragie foudroyante qui enlève le malade au moment où le médecin et l'entourage s'y attendent le moins.

En tous cas, cette mort est *fatale*. On a bien cité des cas de guérison, mais ils sont si rares que le doute peut être permis.

Marche. — La marche générale de la maladie est essentiellement chronique et la durée de deux à trois ans; des exceptions ont été notées. Tantôt il s'est agi de durées beaucoup plus longues : quatre, cinq et même huit ans. Tantôt, au contraire, la durée n'a été que de quelques semaines et même quelques jours.

Ces cas ont donné lieu à la création de formes subaiguës et même suraiguës; ils sont exceptionnels.

La marche de la myélocythémie n'est pas toujours fatale; elle peut être interrompue dans son évolution et on aurait même noté des cas de guérison (?)

Les infections intercurrentes qui ont été signalées peuvent aggraver l'affection; elles peuvent aussi l'améliorer. L'influenza, l'érysipèle, la tuberculose, les septicémies, les suppurations ont une influence salutaire, mais momentanée, sur la leucémie.

Les polynucléés augmentent dans le sang, on a presque l'image d'une leucocytose[1]. On a cité de nombreuses observations de ce genre. L'amélioration ne dure pas. Le sang reprend ses caractères après la disparition des phénomènes infectieux; la nature de l'infection surajoutée importe peu. L'action inhibitrice sur la leucémie est mise sur le compte de l'hyperleucocytose polynucléée, coup de fouet donné à l'hématopoïèse. L'association d'un plus grand nombre de normoblastes prouve la réalité de cette excitation médullaire. D'ailleurs, on a fait quelques expériences sur les agents médicamenteux susceptibles de produire l'hyperleucocytose; on a vu qu'ils conduisaient aux mêmes résultats : (acide cinnamique, tuberculine, extraits spléniques).

1. Hermann Beitrke, Thèse, 1899, avril.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la myélocythémie en particulier est réellement plus facile que celui de nombreuses variétés de leucémie que nous avons signalées.

Tandis que les dernières posent souvent de véritables problèmes à solution des plus ardues, la myélocythémie saute le plus souvent aux yeux du clinicien et est rarement passée inaperçue dans sa période d'état.

Le diagnostic est justiciable de deux sortes d'examens qu'il est toujours bon de mettre en pratique :

1° *L'examen clinique ;*

2° *L'examen du sang.*

Au point de vue clinique, le diagnostic doit être fait dès le début de l'affection et c'est là justement que se trouve la plus grande difficulté.

S'agit-il d'une forme osseuse, on n'a pour se fixer que les douleurs sternales ou vertébrales et quelques symptômes fonctionnels encore très vagues. Il est impossible de penser à la myélocythémie et bien souvent on est obligé de laisser la maladie évoluer, se caractériser et, devant cet état de pâleur, d'amaigrissement, de fatigue, on se décide à faire l'examen

du sang qui, lui, tranche le diagnostic. Dans la forme splénique, il est plus facile de penser à la leucémie myélogène, l'hypertrophie de la rate éveille rapidement l'attention du clinicien et il ne tarde pas à faire l'examen hémathologique; c'est l'intumescence splénique qui guide presque toujours dans le diagnose. S'agit-il de la forme osseuse, de la forme ganglionnaire, on ne pensera bien souvent à faire l'examen hémathométrique qu'en constatant la splénomégalie. Il faut reconnaître, toutefois, que dans la forme ganglionnaire, il est plus facile d'arriver au diagnostic que dans la forme osseuse.

A la période d'état, le diagnostic de leucémie s'impose presque; il ne s'agit plus, en effet, ici d'une des trois formes signalées plus haut, de maladies non caractérisées; il s'agit de la forme mixte qui apparaît avec ses signes fonctionnels et physiques très accentués et ne laissent pas de doute au clinicien.

Il ne s'agit pas, néanmoins, de penser à la leucémie, il faut reconnaître la variété à laquelle on a affaire et tout d'abord ne pas confondre la forme aiguë avec les formes suraiguës ou subaiguës de la myélocythémie; ne pas confondre une leucémie lymphatique avec une leucémie myélogène, une lymphadénie aleucénique avec une leucémie myélogène; il sera encore plus difficile de reconnaître les formes intestinales, amygdaliennes et cutanées.

La clinique sera d'un faible secours dans tous les cas et c'est à l'examen hématologique qu'il faudra demander la solution du problème.

L'examen du sang est un des points les plus pré-

cieux, c'est lui qui doit être la base sur laquelle s'appuiera le clinicien pour compléter son diagnostic; c'est lui qui dans nombre de cas sera seul à intervenir pour établir la diagnose, soit au début de la leucémie, soit dans les formes non caractérisées, qui laissent toujours place au doute à l'heure actuelle. Une observation de leucémie sans examen aurait peu de valeur et serait classée comme fort incomplète.

Nous ne nous étendrons pas longuement sur cet examen et nous nous contenterons de donner deux examens de sang chez un myélocythémique et un homme sain.

Voici les résultats qui ont été donnés par Sabrazès :

	Homme sain (31 ans)	Homme myélocythémique (38 ans)
Densité du sang	1,056	1,047
Richesse en hémoglobine	100	60
Hématies	5,307,000	2,558,200
Leucocytes	4,340	177,320
Hématies nuclées	»	32,356
Polyn. neutroph	63 80	59 7
Lymphocytes	17 87	5 4
Polyn. éosinoph	6 10	6
Myélocytes éosinoph	»	0 6
Myélocytes neutrop	»	12 7
Mastzellen	»	12

On retrouve donc dans ces deux examens les caractères distinctifs que nous avons déjà signalés :

Diminution du nombre des hématies;

Apparition des hématies nucléés (en grand nombre);

Augmentation considérable des leucocytes;

Diminution des polynucléaires neutrophiles;

Diminution des lymphocytes;

Apparition de formes nouvelles en assez grande quantité :

Myélocytes neutrophiles;

Myélocytes éosinophiles;

Mastzellen.

Telle est donc la formule de la myélocythémie: c'est par sa recherche qu'on pourra affirmer sûrement l'existence de l'affection qui nous occupe.

PRONOSTIC

Toujours très grave ; nous l'avons laissé supposer à propos de la marche et de la terminaison.

Il faut se rappeler que la myélocythémie a une marche envahissante, lente, mais sûre ; on peut dire que le diagnostic de leucémie myélogène est un arrêt de mort pour celui qui en est porteur.

Cette terminaison fatale peut être plus ou moins rapprochée et, nous l'avons vu, à côté des cas où la maladie évolue en quelques jours, en quelques semaines, il en existe d'autres où elle a mis sept à huit ans pour emporter le patient.

Une complication peut souvent être cause de la mort (hémorragie) subite. Une affection intercurrente peut précipiter sa marche ou au contraire l'arrêter momentanément. Les cas de guérison sont très rares, exceptionnels.

TRAITEMENT

Les ressources thérapeutiques sont bien minimes en présence d'un pareil état; néanmoins, on a préconisé :

Soit un traitement médical;

Soit un traitement chirurgical.

Traitement médical. — Il est inoffensif, mais il est inefficace. Au point de vue hygiénique, on recommandera le repos physique et intellectuel, le séjour à la campagne. L'hydrothérapie sous forme de douches locales ou générales, toujours avec grande prudence.

Les douches locales dans le cas de rate très tuméfiée auraient amené quelques soulagements aux malades.

Mosler a signalé les bons effets des eaux minérales de Schwalbach; on envoie de préférence les malades aux stations d'eaux salines ou bromo-iodurées arsenicales (Salies-du-Béarn, La Bourboule).

Le régime alimentaire ne comprendra guère que les aliments légers, facilement digestibles et qui

pourront soutenir la force du malade (lait, viande, etc., etc.)

L'huile de foie de morue a été préconisée, mais elle n'est pas facilement tolérée et au bout de quelques jours les malades éprouvent pour son absorption une répugnance invincible.

La médication iodée, qui d'un côté aurait amené quelque amélioration locale dans les splénomégalies énormes, aurait influencé d'une façon désastreuse l'état général, est contre indiqué aujourd'hui. Verneuil a proposé la médication phosphorée; elle ne lui a pas survécu.

Citons encore les injections de teinture d'iode et de naphtol camphré.

L'arsenic est encore la méthode de traitement la plus généralement appliquée, celle qui donne le moins d'accidents et qui peut-être a entraîné quelques guérisons. L'arsenic peut être donné soit sous forme de :

Liqueur de Fowler;

D'injections sous-cutanées;

De cacodylate de soude.

Les injections sous-cutanées sont laissées de côté par la généralité des auteurs.

La liqueur de Fowler est la forme la plus simple et la plus commode d'employer l'arsenic (arsénite de potasse). On commence par en donner cinq à six gouttes tous les jours au patient et on augmente jusqu'à intolérance et intoxication. Elle est marquée par des picotements du nez, de la sécheresse de la bouche, la rougeur des yeux, etc. On abaisse à ce

moment la dose administrée jusqu'à la limite qui sépare l'apparition des phénomènes d'intoxication; de la parfaite tolérance, on maintient la durée à ce niveau.

Taylor[1], Gilbert[2], etc., ont vu de nombreuses améliorations produites par ce médicament. M. le professeur agrégé Frenkel en a publié un nouveau cas récemment à la Société de Médecine de Gand. Nous rapportons l'observation in-extenso et nous la complétons.

Enfin, on a donné depuis quelques années le cacodylate de soude. Renaut[3] en vante les bons effets soit en ingestion, soit en injection sous-cutanée. Nous n'avons qu'un seul cas à notre actif, c'est l'observation II et nous pouvons affirmer qu'ici le traitement arsenical a donné d'excellents résultats; le cacodylate de soude, même à assez haute dose, n'a pas modifié l'état de notre malade. Nous ne ferons que signaler la méthode opothératique (Extrait de moelle[4] de rate, etc.), qui a été préconisée et essayée par de nombreux auteurs; elle n'a entraîné que des échecs. Cependant Bigger et Baron ont signalé des améliorations.

Traitement chirurgical. — Nous ne terminerons pas sans dire un mot du traitement chirurgical.

On a pensé, au début, qu'enlever la rate serait

1. Taylor, Soc. cl. de Londres, 23 décembre 1894.
2. Gilbert, *Traité de Médecine.*
3. Renaut, 1899, 19 Mai.
4. Wart, *Brit. Med.,* 1896, p. 480.

guérir les malades atteints de forme splénique; des insuccès constants ont arrêté l'audace chirurgicale et si la splénectomie pouvait être conseillée dans le cas de rupture traumatique de la rate, dans les cas de paludisme même, elle devrait être redoutée dans les cas de leucémie. Les malades supportent mal le traumatisme opératoire et ne tardent pas à succomber. D'ailleurs, il faut re rappeler qu'ils sont hémophiles, et que les hémorragies peuvent entraîner la mort.

Hartmann[1], toutefois, a publié, en 1895, une observation de guérison de leucémie par splénectomie. La malade put vivre et mourût de récidive leucémique quelques années après; il en a été de même pour le cas de Franzolini et de Burckhardt. Depuis que Bryant, en 1866-67, a publié un premier cas de splénectomie par leucémie, la statistique opératoire donne 87 °/₀ de mortalité.

Ainsi donc, dans la myélocythémie, la thérapeutique devra être exclusivement médicale. Sans doute, elle ne soulage que rarement, mais du moins elle ne fait pas supporter aux malades les angoisses et les appréhensions d'une opération grave, très souvent mortelle et qui n'a pu amener un seul cas de guérison.

1. Hartmann, Congrès français de chirurgie, 1895.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Publiée à Gand en 1900, par M. le Dr H. Frenkel, agrégé à la Faculté de Toulouse.

T..., Jean-Pierre, 31 ans, charpentier. Entré le 21 août 1899.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 57 ans par suite d'accident. Mère morte à 44 ans par suite du diabète. Deux frères et une sœur en bonne santé.

Antécédents personnels. — Fort et bien portant pendant sa jeunesse. Bronchites fréquentes. Fièvre typhoïde à 22 ans. Pas d'autre maladie à signaler.

Maladie actuelle. — Le 1er octobre 1898, il a eu des vomissements alimentaires et bilieux qui ont duré huit jours. Pas d'hématemèse, douleurs épigastriques, perte de forces; on lui fait des lavages de l'estomac qui arrêtent les vomissements.

Il s'aperçoit alors de l'apparition d'une adénite inguinale double; puis, peu à peu, des ganglions se sont développés dans les aisselles, dans le creux carotidien et, en général, aux divers points où se trouvent des

ganglions lymphatiques. Ces ganglions n'ont jamais suppuré. Le malade diminuait de poids très rapidement et il a perdu 22 kilos depuis le 1er octobre. Ses forces ont disparu et le travail lui est devenu impossible. Très constipé depuis le début de son affection, il voit aussi son abdomen augmenter de volume; il sentait dans l'hypocondre gauche, et s'étendant même dans la région épigastrique, une tumeur assez volumineuse, dure au toucher. Son traitement a consisté en : régime lacté, 4 litres; pommade dont nous ignorons la composition; frictions avec teinture d'iode; vésicatoires. Au mois de mars 1899, la tumeur ayant bien diminué et le malade se sentant soulagé, il a cessé le traitement et n'a plus pris que des toniques. Voyant que ses forces ne revenaient pas et qu'il maigrissait constamment, il s'est décidé à entrer à l'hôpital.

Examen du malade. — Homme pâle, moyennement amaigri, de taille moyenne, expression de figure calme, artère temporale très sinueuse. Rien de particulier du côté des yeux. Langue humide, rose, bonne dentition, amygdales normales. Muqueuses oculaire et gingivale un peu pâles. Dans l'angle gauche du maxillaire inférieur on sent une masse pâteuse qui ne laisse pas reconnaître la forme ganglionnaire et qui correspond au siège de la parotide; elle n'est pas douloureuse, ni adhérente aux tissus profonds, elle a la grosseur d'une petite pêche. Rien de semblable du côté droit. Chapelet ganglionnaire dans la nuque, du côté gauche; un seul ganglion à droite. Polymicroadénie dans le creux sus-claviculaire, surtout à gauche; dans le creux sous-claviculaire, rien. Dans le creux axillaire, plusieurs petits glanglions des deux côtés s'échelonnant jusque sous la peau de la paroi latérale du thorax, jusqu'à

hauteur d'une ligne passant par le mamelon. Dans le pli inguinal, nombreux ganglions, assez durs, de la grosseur d'une noisette, formant chaîne avec ceux du triangle de Scarpa. Rien dans le creux popleté. Un peu au-dessus du sillon cubital, il y a de chaque côté un ganglion.

Appareil respiratoire. — Inspection et palpation : rien. Percussion : zone de sub-matité dans l'espace inter-scapulaire. A l'auscultation, rien de particulier.

Appareil circulatoire. — On voit la pointe battre en dedans du mamelon, dans le quatrième espace intercostal gauche. On voit aussi le choc diffus du cœur. A la palpation, on sent la pointe au même niveau où on la voit; elle ne soulève pas le doigt. Par la palpation à main plate, on ne perçoit qu'un choc très faible, La percussion donne les limites normales de la matité cardiaque. A l'auscultation, les bruits sont d'intensité normale, d'un rythme régulier. Battement des carotides au cou. L'artère radiale est sinueuse et passe dans la partie inférieure du bras gauche, sur le dos de l'avant-bras; sa tension est moyenne. Pas de varices, ni de dilatations veineuses sous-cutanées, excepté la face latérale du thorax qui présente une série de stries bleuâtres.

Abdomen. — A l'œil nu, on remarque une déformation de l'abdomen qui fait saillie dans la région de l'hypocondre gauche et surtout dans la région épigastrique. A la palpation, on sent une résistance dure qui occupe tout le côté gauche de l'abdomen. En recherchant les limites de cette tumeur, on sent dans la ligne mamelonnaire droite, à la hauteur de l'ombilic, une dépression qui rappelle, à ne pas s'y tromper, l'inci-

sure de la rate et qui, à elle seule, permet d'affirmer qu'il s'agit d'une mégalosplénie. Les limites de cette tumeur sont : en haut, dans la région axillaire, dans le sixième espace intercostal gauche ; dans la ligne mamelonnaire, au bord supérieur de la sixième côte ; dans la ligne médiane, à la pointe de l'appendice xiphoïde ; dans la ligne parasternale droite, à un travers de doigt au-dessous du rebord des fausses côtes ; dans la ligne mamelonnaire droite, au niveau de l'ombilic. La tumeur décrit ainsi une courbe à convexité droite et descend jusqu'au pubis, dont elle est séparée par la largeur de deux travers de doigt. Si on déprime la paroi abdominale, à gauche, elle remonte dans la région hypocondriaque, mais nulle part adhérente à l'os iliaque. Elle déborde la fosse iliaque gauche et produit une saillie au niveau de la partie inférieure du thorax, à gauche.

Cette tumeur n'est pas douloureuse à la pression, se déplace très légèrement dans l'inspiration profonde et offre une matité absolue à la percussion. La tumeur présente une surface lisse et il n'y a sensation de frottement à la main, ni de sensation analogue à l'auscultation.

Foie. — Il ne dépasse pas le rebord des fausses côtes.

Système osseux. — Les os, examinés attentivement, ne présentent rien d'anormal.

Fonctions digestives. — Le malade a bon appétit, digère bien.

Système nerveux. — Motilité normale, force musculaire bien conservée. Le dynamomètre donne :

Main droite : pression, 43 kilogrammes ;

Main gauche : pression, 45 kilogrammes.

Sensibilité. — Absolument normale.

Réflexe patellaire. — Normal.

Réflexe tendineux du membre supérieur. — Assez faible.

Réflexe cutané abdominal. — Normal.

Réflexe cutané crémastérien. — Conservé à droite, plus faible à gauche.

Réflexe plantaire. — A droite, rien; à gauche, mouvement de défense.

Réflexe palmaire. — Rien.

Réflexe conjonctival. — Conservé.

Réflexe pharyngien. — Aboli.

Organe des sens. — Pas de troubles visuels. A l'ophtalmoscope, fond de l'œil normal. Pas d'hémorragies rétiniennes; papille du nerf optique bien coloré.

Autres organes des sens. — Rien de particulier.

Le malade sort au mois de septembre et vient se présenter régulièrement tous les mois pour être examiné. On lui donne dès son entrée de la liqueur de Fowler sous forme de gouttes à prendre dans du vin, deux fois par jour, avant le repas, à des doses alternativement croissantes et décroissantes, de 15 à 30 gouttes par jour et 20 jours par mois.

Etat des ganglions. — 8 décembre 1899. — Ganglions inguinaux : à droite, assez grands; à gauche, presque normaux; ganglions axillaires, juste perceptibles dans les aisselles. Pas de ganglions dans le creux sus-claviculaire.

16 février 1900. — A peu près même état que le 8 décembre.

30 mars 1900. — Persistance des ganglions inguinaux à droite, les autres à peine perceptibles.

Examen du sang :

	GLOBULES ROUGES	LEUCOCYTES	RAPPORT Entre les globules rouges et blancs.
22 août 1899.....	2,975,000	537,500	6 : 1
8 décembre 1899.....	3,400,000	250,000	14 : 1
5 janvier 1900.....	4,500,000	150,000	30 : 1
16 février 1900.....	5,100,000	100,000	51 : 1
30 mars 1900.....	4,850,000	75,000	64 . 1

Le 22 août, on a noté l'existence de cellules éosinophiles, de grandes cellules mononucléaires, de petites cellules mononucléaires; pas de globules rouges nucléés. L'examen hématologique n'a pu être poussé plus avant.

L'examen fait le 16 février et le 30 mars a montré que les myélocytes constituaient la plus grande partie des cellules observées et que les polynucléaires étaient très nombreux. Globules rouges nucléés très nets, si l'on fixe bien la préparation.

Examen des urines. — Pas d'albumine ni de sucre. Rien d'anormal.

Poids du malade. — 22 août 1899, 51 kil. 500; septembre, à la sortie, 55 kil. 500; 8 décembre, 58 kil. 900; 5 janvier, 58 kil. 500; 16 février, 62 kil.; 30 mars, 62 kil. 900.

Aspect général. — Le malade a visiblement engraissé; la figure est pleine et bien mieux colorée qu'au moment de l'entrée, bien qu'il y ait encore un peu de pâleur.

Etat subjectif. — A chaque visite, le malade déclare qu'il se sent mieux et que ses forces reviennent. Au moment de son entrée, il était facilement essoufflé par le moindre mouvement; actuellement, ces phénomènes ont presque disparu. L'appétit est excellent et la digestion bonne.

16 février. — Le malade s'est présenté devant le conseil de réforme muni d'un certificat de nous, portant le diagnostic de leucocythémie mégalo-splénique. Mais en raison du bon aspect général et de l'excellent état des forces du malade, le médecin-major de service a pu conclure tout au plus à un ajournement.

30 mars. — Le traitement continue 20 jours par mois, 20 à 30 gouttes de liqueur de Fowler par voie buccale, à doses croissantes et décroissantes.

1er mai. — Le malade continue le traitement d'une façon un peu moins régulière que par le passé.

3 août 1900. — Depuis un mois le malade a interrompu le traitement; il revient aujourd'hui parce qu'il a perdu l'appétit et qu'il s'est aperçu d'une tuméfaction d'un cordon spermatique (varices). A l'examen, la rate a considérablement augmenté de volume.

Limite supérieure. — Dans la ligne axillaire antérieure, 6^{e} E. I. G.;

Dans la ligne axillaire mamel. ,bord supérieur, 6^{e} côte;

Dans la ligne axillaire médiane, 4^{e} au-dessous de l'appendice xyphoïde.

Limite droite. — A la hauteur de l'ombilic, 8 centimètres à droite de l'ombilic. L'incision splénique se trouve à 3 centimètres plus bas et à 4 centimètres de la ligne médiane.

Bord inférieur. — Dans la ligne médiane, à 10 centimètres au-dessous de l'ombilic;

Distance de l'épine iliaque antérieure inférieure gauche, 1 centimètre;

Distance de l'ombilic à la limite supérieure, 17 centimètres;

Distance de l'ombilic à la limite inférieure, 10 centimètres.

Résumé. — Tour de la taille dans sa plus grande largeur : 85 centimètres; au niveau ombilic : 76 centimètres.

Distance du bord supérieur au bord inférieur : 27 centimètres.

Largeur au niveau de l'ombilic : 27 centimètres.

Poids du malade. — 61^{k},400 grammes.

Etat des ganglions. — Pas de modifications.

Examen du sang :

Globules rouges..	4,350,000	Rapport : 29,1
Globules blancs..	150,000	

Ce malade a été revu le 5 avril 1901. Très amaigri depuis son départ, fatigué, atteint de dypsnée avec œdème des membres inférieurs, se plaint surtout de douleurs extrêmement vives du côté de la rate. Celle-ci remplit tout l'abdomen et est énorme; elle a repris ses anciennes dimensions et les a même dépassées. La rate est fixe dans sa position. Les veines sous-cutanées abdominales sont légèrement dilatées à droite et à gauche. La cicatrice ombilicale en partie effacée est même repoussée au dehors.

Dimensions de la rate :

Circonférence de l'ombilic.....	0^{m},83
La plus grande longueur de la rate était.	0^{m},37
Sa largeur était.....	0^{m},35

On entend un léger souffle au niveau de la surface splénique; varicocèle du scrotum.

Le poids du malade n'est que de 60 kil.

Le cacodylate de soude n'a pas donné de résultat. On note une hémorragie assez marquée du côté de la cicatrice ombilicale. Elle se répète plusieurs jours de suite. Température normale. Affaiblissement marqué. Le malade quitte l'hôpital extrêmement fatigué.

Les examens du sang ont été faits à plusieurs reprises pendant son second séjour à l'hôpital.

HEMATIES	LEUCOCYTES
3,930,000	
3,503,000	545,600
3,720,000	
3,462,000	527,000
3,551,000	

On a trouvé de plus sur lamelle de sang séchée, fixée à la température de 115° et colorée par le triacide d'Ehrlich, d'autres par l'éosine et l'hématénie :

1° Des myélocytes neutrophiles en nombre considérable;

2° Des myélocytes éosinophiles très nombreux aussi;

3° Peu de Mastzellen;

4° Des hématies nucléés extrêmement nombreux.

Les formes ordinaires des leucocytes du sang étaient diminuées, surtout en ce qui concerne les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles.

OBSERVATION II

Prise par M. Azéma, interne des Hôpitaux dans le service de M. le Dr Dupin, chirurgien en chef des Hôpitaux.

J..., Marie, 32 ans. Entrée le 24 septembre 1901. Sortie le 14 janvier 1902.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 45 ans d'une méningite (?) Mère 53 ans, jouit d'une bonne santé. Trois frères et sœurs bien portants.

Antécédents personnels. — Fièvre typhoïde à 15 ans; la maladie fut de moyenne intensité, mais la convalescence assez longue. Réglée à 16 ans d'une façon irrégulière. Pendant sa jeunesse elle a toujours été maigre et pâle, mais elle jouissait d'une bonne santé. Mariée à 17 ans, elle a eu deux enfants; tous les deux sont très vigoureux.

Il y a trois ans, elle fit une fausse couche au troisième ou quatrième mois; elle l'attribue à la fatigue. Pas d'alcoolisme; rien du côté du système nerveux. Pas de syphilis.

Maladie actuelle. — Pendant l'hiver de 1900, J... Marie commença à souffrir au niveau de la région lombaire gauche. Cette douleur s'étendait en avant le long des fausses côtes et la prenait en ceinture comme « un corset trop serré. » Plusieurs mois après l'apparition de cette douleur, en juin, elle constata l'existence dans le flanc gauche d'une tumeur de la grosseur d'un œuf. Les douleurs lombaires cessèrent bientôt, la tumeur elle-même était indolore, mais la respiration

devint courte, rendant tout effort impossible. Un médecin consulté fit d'abord le diagnostic de hernie (?), puis de rein flottant et ordonne le port d'une ceinture de Glénard. Soulagée par cette ceinture, la malade ne suivit pas d'autre traitement pendant une année. Un amaigrissement considérable s'était produit pendant ce temps, l'appétit avait beaucoup diminué, la tumeur grossissait toujours. En août 1901, elle fut obligé de quitter sa ceinture devenue trop étroite; enfin, plus fatiguée, plus essoufflée après le moindre travail, elle se décida à entrer à l'hôpital le 24 septembre.

Etat de la maladie a son entrée (d'après les renseignements fournis). — Tumeur dans le flanc gauche arrivant en avant jusqu'à la ligne médiane, en bas jusqu'aux limites supérieures du bassin. Cette tumeur lisse, régulière, mate, indolore est la rate considérablement hypertrophiée. Pas de liquide dans l'abdomen.

Examen hématologique :

Globules rouges.....	3,100,000
Leucocytes	456,000

Le 11 novembre. — La malade est amaigrie et pâle, l'abdomen, volumineux et régulièrement arrondi, s'étale au niveau des flancs comme le ventre d'un batracien. L'ombilic est saillant, sur la paroi abdominale on constate l'existence d'une circulation collatérale, principalement développée à gauche.

Le flanc gauche est occupé par une tumeur volumineuse dont l'extrémité supérieure s'enfonce sous les fausses côtes; en arrière, difficile à délimiter, sa matité se confond avec la matité des muscles lombaires; en avant, elle dépasse de 3 à 4 centimètres la ligne blanche. Le bord interne de la tumeur est irrégulier et pré-

sente deux encoches très nettes où le doigt s'enfonce, situées l'une à 2 centimètres au-dessus de l'ombilic, l'autre à 3 centimètres au-dessous. L'extrémité se perd en pointe dans le bassin et paraît présenter une troisième encoche moins évidente. Par une palpation légère, on perçoit sous les doigts une sensation de flot, il semble qu'une couche liquide de 1 à 2 centimètres d'épaisseur soit interposée entre la rate et la paroi abdominale. A la partie supérieure, ce liquide ne remonte pas au-dessus d'une ligne oblique partant de l'ombilic et remontant en arrière jusque dans l'hypocondre gauche.

Latéralement, ses limites sont celles de la tumeur et on a l'impression d'un épanchement qui siègerait sous les enveloppes de la rate décollées. Une palpation profonde nous montre que la tumeur est lisse à la partie supérieure, bosselée à la partie inférieure; on sent, en outre, à 4 centimètres en dedans de l'ombilic, une dépression en gouttière, dirigée de haut en bas, longue de 3 à 4 centimètres; en ce point, où furent pratiquées les injections de fluorure de sodium, la rate présente une dureté plus ligneuse.

Tout le reste de l'abdomen est tendu, on n'y trouve pas d'ascite; le foie est légèrement augmenté de volume, il dépasse de 2 centimètres le rebord des fausses-côtes; à gauche, sa matité se perd avec la matité splénique.

A l'inspection du thorax, on ne trouve rien d'anormal en avant.

La malade est amaigrie, les creux sus et sous-claviculaires sont très marqués, mais il n'existe pas de déformation. La sonorité est normale, l'auscultation dénote une inspiration rude, humée, avec expiration rapide et brève. En arrière, il existe une déformation

très manifeste : une voussure occupe toute la base du thorax du côté droit. Le côté gauche, au contraire, semble aplati; la malade nous dit s'être aperçue de cette déformation dès le début de la maladie. Dans les fosses sus et sous-épineuses, la sonorité est normale à la percussion et la respiration y revêt les mêmes caractères qu'en avant : inspiration rude, expiration plus faible et brève aux bases, matité à droite et submatité à gauche; râles sous-crépitants plus nombreux et plus intenses à droite.

Cœur. — L'aire de matité cardiaque n'est pas augmentée; on trouve à la pointe un souffle systolique doux qui se propage en haut, du côté de la clavicule, et en dehors dans l'aisselle. Au foyer pulmonaire existe un second souffle systolique très rude, il se propage vers la pointe et se perçoit avec une grande netteté dans la région méso-cardiaque. Le second temps de la révolution cardiaque est rude et claquant à la base, on a l'impression de valvules sclérosées et sèches.

Appareil digestif. — Les fonctions digestives sont troublées, l'appétit est à peu près nul. Périodes alternatives de diarrhée et de constipation.

Urines. — Normales. Pas d'œdème des membres inférieurs.

Examen du sang. — 15 Novembre :

Hématies.....	2,455,000
Leucocytes.....	477,400

La menstruation est supprimée depuis un an environ.

Traitement. — Injections intra-spléniques de fluorure de sodium. Trois premières injections les 10, 11 et 12 octobre. La malade éprouve des douleurs assez vives à leur suite; on est obligé de les cesser. Nouvelles injec-

tions le 6 novembre. Neuf injections sont faites sans grandes douleurs, mais la température semble s'élever davantage depuis le début des injections. Le 23 novembre, reprise des injections; pas de phénomènes notables le 25 novembre. En appuyant légèrement les doigts au niveau d'une zone située à 2 ou 3 centimètres au-dessous de l'ombilic et à 8 ou 9 centimètres de la ligne blanche, nous trouvons une sensation de frottement sec assez intense si l'on fait respirer profondément la malade. C'est en ce point que les dernières injections de fluorure ont été faites. A l'auscultation, on perçoit un bruit de cuir neuf assez intense. La malade se plaint de ballonnement de ventre après ses repas; elle a des accès de suffocation. La température est toujours élevée et oscille entre 38° et 39°.

1er Décembre. — Depuis quelques jours la malade a des saignements de nez peu abondants, mais répétés; les gencives aussi saignent au moindre contact. La nappe liquide périsplénique a considérablement augmentée, mais reste toujours localisée et les changements de position de la malade ne font pas varier sa situation. Il y a de l'œdème des membres inférieurs. La respiration est gênée surtout après le repas. La malade nous signale un point douloureux à la pointe de l'appendice xiphoïde. Nous avions vu en effet ce phénoméne noté dans plusieurs observations de splénomégalie.

6 décembre. — Ponction du liquide abdominal. On retire environ 1,200 grammes d'un liquide séro-sanguinolent. M. le docteur Sarda, chef de clinique médicale, a prélevé quelques pipettes de ce liquide pour en faire le cytodiagnostic. Le soulagement apporté à la malade a été passager. La dyspnée, les accès d'oppression ont reparu peu de jours après.

9 décembre. — Le liquide de la poche périsplénique est tout aussi abondant qu'avant la ponction. Au niveau du point où elle a été pratiquée, on trouve sur la tumeur un nodule gros comme une noisette, douloureux à la pression, qui semble être dû à la blessure de la rate par le trocar. La malade se plaignant de tousser un peu, nous l'avons auscultée; dans la base thoracique droite, matitée remontant au-dessus de l'angle inférieur de l'omoplate et due en partie au foie refoulé en haut; cependant, nous ne serions pas éloignés de croire qu'il existe à ce niveau une légère nappe de liquide dans la plèvre; mais les signes sont trop incertains pour que nous puissions nous prononcer d'une façon affirmative; au sommet du même côté, signes de compensation : respiration soufflante et prolongée — râle de bronchite peu nombreux et passagers; — du côté du cœur, pas de modifications. La malade ne se lève pas; elle « sent ses jambes plus faibles qu'auparavant ». Les injections sont bien supportées, la température est toujours élevée le soir.

2 janvier 1902. — L'état général de la malade est de moins en moins brillant. L'amaigrissement augmente, l'appétit est nul, la gêne respiratoire ne fait qu'empirer. La tumeur ne semble pas avoir augmentée; seule, la languette supérieure s'étend un peu plus sur la ligne médiane et fait une saillie plus considérable. Le liquide est en quantité plus considérable. En faisant asseoir la malade, on trouve dans les fosses iliaques une matité qui paraît due à une certaine quantité de liquide contenu dans la cavité péritonéale.

Examen du sang, 3 janvier. — Hématies : 1,920,000; Leucocytes : 452,600.

Ponction, 4 Janvier. — Deux litres de liquide séro-

sanguinolent sont retirés. On fait ensuite une injection de 250 grammes de sérum artificiel qu'on laisse dans la cavité péritonéale.

7 janvier. — Le liquide se reforme avec une rapidité extraordinaire. La malade est de plus en plus fatiguée; les douleurs du creux épigastrique sont de plus en plus vives et s'irradient maintenant en arrière vers l'épaule gauche. L'œdème des membres inférieurs augmente. Il se produit des phénomènes de compression dans le membre supérieur droit; par moments, elle a des fourmillements dans tout le membre avec insensibilité absolue.

14 janvier. — Découragée et voyant qu'aucune amélioration ne se produit dans son état, la malade demande à sortir pour aller se reposer dans sa famille. La tumeur n'a pas diminué de volume, le liquide abdominal est tout aussi abondant qu'avant les ponctions; l'état général est très mauvais; la malade entre dans la période cachectique.

Des examens du sang ont été pratiqués à diverses reprises; on a noté :

	HEMATIES	LEUCOCYTES
Le 30 octobre 1900.....	3,100,000	456,000
Le 18 novembre 1900....	2,790,000	
Le 28 novembre 1900...	2,425,000	477,400
Le 3 décembre 1900.....	2,232,000	
Le 23 décembre 1900 ..	1,920,000	
Le 28 décembre 1900....	1,559,000	452,600

Les diverses variétés de leucocytes ont été examinées; la numération n'a pas été faite, mais on pouvait se rendre compte d'une façon certaine de la présence de myélocytes neutrophiles et éosinophiles (ces derniers en petite quantité.)

Les Mastzellen étaient assez nombreux.

Enfin, il fallait noter surtout une abondance considérable du nombre des hématies nucléés. Le doute n'était donc pas permis; il s'agissait bien d'une leucémie myélogène, c'est-à-dire d'une myélocythémie.

CONCLUSIONS

L'histoire de la myélocythémie, autrefois confondue dans le groupe des leucémies, en a été nettement séparée dans ces dernières années (Ehrlich-Sabrazès).

Dans la classification à apporter aux groupes des leucémies, elle forme une grande classe à part opposée à la leucémie lymphatique (classification d'Ehrlich).

La pathogénie de cette affection nous semble ressortir à la théorie anatomique (Bard), et nous verrions plus facilement dans la myélocythémie un cancer du sang qu'une maladie infectieuse (Unverricht, Ebstein, etc.).

Au point de vue histologique, il existe pour la leucémie myélogène une formule hématologique spéciale : 1° apparition de formes leucocytaires nouvelles : myélocytes neutrophiles, myélocytes éosinophiles, Mastzellen; 2° modifications dans la formule hématologique normale : diminution des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes, qui la différencie de tout autre affection.

Au point de vue clinique, elle se présente sous un aspect variable au début. Suivant qu'il y a prédominance de l'une ou l'autre des trois formes les plus ordinaires que nous avons admises (forme osseuse, splénique, ganglionnaire). Mais à la période d'état, il y a fusion symptomatique, par extension des lésions et une forme mixte prend naissance.

On a noté d'autres formes de myélocythémie : la forme gastro-intestinale, la forme amygdalienne, la forme cutanée; on n'a pas constaté de forme testiculaire.

Le diagnostic ne se basera pas seulement sur l'étude clinique du malade, il dépendra de l'examen du sang.

La thérapeutique est impuissante le plus souvent; le traitement chirurgical devra être toujours repoussé (splénectomie); la médication arsénicale et l'hygiène sont les deux prescriptions recommandables (liqueur de Fowler).

Vu : *Le Président de la thèse,*

BÉZY.

Vu : *Le Doyen,*

CAUBET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 3 février 1902.

Le Recteur, président du Conseil de l'Université,

PERROUD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	7
Historique	11
Evolution clinique	»
Evolution anatomo-pathologique	»
Evolution pathogénique	»
Classification	28
Pathogénie	32
Théorie anatomique	34
Théorie infectieuse	36
Etiologie	41
Anatomie pathologique	43
Lésions des tissus	43
Lésions du sang	45
Symptomatologie	53
Début	54
Etat physique	55
Etat fonctionnel	57
Terminaison	61
Marche	61
Diagnostic	63
Pronostic	67
Traitement	68
Observations	72
Conclusions	89

TOULOUSE — IMPR. G. BERTHOUMIEU, RUE DENFERT-ROCHEREAU, 15